Aus dem Institut für Anästhesiologie der Universität Würzburg
Vorstand: Prof. Dr. med. K.H. Weis

Serumkonzentrationen der Immunglobuline IgG, IgA, IgM und des Komplementfaktors C 3 bei bakteriellen Infektionen und Sepsis nach Zufuhr von Gammaglobulinen

INAUGURAL – DISSERTATION
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Wolfgang Müller
aus Würzburg

Würzburg, den 4.12.1981

1982

Aus dem Institut für Anästhesiologie der Universität Würzburg
Vorstand: Prof. Dr. med. K.H. Weis

Serumkonzentrationen der Immunglobuline IgG, IgA, IgM und des Komplementfaktors C 3 bei bakteriellen Infektionen und Sepsis nach Zufuhr von Gammaglobulinen

INAUGURAL – DISSERTATION
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Wolfgang Müller
aus Würzburg

Würzburg, den 4.12.1981

Referent:	Prof. Dr. K. Eyrich
Korreferent:	Prof. Dr. E. Kern
Dekan:	Prof. Dr. K.-A. Bushe

Tag der mündlichen Prüfung: 18.2.1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

INHALTSÜBERSICHT

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Fragestellung	2
III.	Material und Methoden	3
IV.	Ergebnisse	10
V.	Diskussion	47
VI.	Zusammenfassung	62
VII.	Literaturverzeichnis	64

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543522_0045

I. EINLEITUNG

Infektion und Sepsis spielen auf Intensivstationen, in denen Patienten mit bedrohlichen Störungen der Vitalfunktionen behandelt werden, eine bedeutsame Rolle. Die Funktionsfähigkeit des körpereigenen Abwehrsystems ist oft reduziert, während die Keimexposition beträchtlich erhöht ist. Der Therapieerfolg wird häufig durch infektiöse und septische Komplikationen limitiert, die auch heute trotz intensiver therapeutischer Bemühungen nicht seltener geworden sind. (1,2,3,4).

Bereits seit der Entdeckung der Agammaglobulinämie durch Bruton (5) ist bekannt, daß Patienten mit angeborener Schwäche des humoralen Immunsystems bedeutend infektanfälliger sind als diejenigen mit intakter Antikörperbildung. Erniedrigte Immunglobulinspiegel wurden seither häufig beobachtet und für Infektionen verantwortlich gemacht. (6,7,8).

Durch Substitution mit Immunglobulinen konnte die Infektanfälligkeit von Patienten mit Agammaglobulinämie vermindert werden. Auch bei Patienten ohne nachweisbare Störungen der Antikörpersynthese wurden durch die Zufuhr von Immunglobulinen Erfolge in der Prophylaxe und Therapie viraler und bakterieller Infektionen erzielt. (8,9,10,11).

Wir stellten uns daher die Aufgabe, das Verhalten des humoralen Immunsystems bei Intensivpflegepatienten mit bakteriellen Infektionen oder septischen Komplikationen nach Zufuhr von Immunglobulinen genauer zu betrachten.

II. FRAGESTELLUNG

Uns interessierte die Beantwortung folgender Fragen:

1. Wie liegen die Gammaglobulinspiegel bei Patienten mit schweren Infektionen oder Sepsis ?
2. Wie verhalten sich die Gammaglobulinspiegel im Verlauf der infektiösen Erkrankung nach Zufuhr von Gammaglobulinen ?
3. Wie verhält sich die dritte Komplementkomponente im Verlauf der Erkrankung ?
4. Können daraus diagnostische, therapeutische oder prognostische Schlüsse gezogen werden ?

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Patientengut

Die Untersuchungen wurden an 16 Patienten einer anästhesiologisch-operativen Intensivstation durchgeführt. Es handelte sich um 10 Frauen und 6 Männer im Alter von 16 bis 75 Jahren (Durchschnittsalter: 45 J.). 7 Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum und 3 weitere Patienten nach Beobachtungsende. Die Beobachtungsdauer betrug zwischen 1 und 36 Tagen, im Durchschnitt 17 Tage. 6 Patienten wurden tracheotomiert, 12 Patienten wurden durchschnittlich 10,5 Tage maschinell beatmet. Die Grundkrankheiten der Patienten gehen aus Tabelle 1 hervor.

Zustand nach Operation	11
Diabetes mellitus	1
Puerperalsepsis	1
Virusinfektion	1
Myasthenia gravis	1
Tetanus	1

Tab. 1: Grunderkrankungen der Patienten

Die Patienten wurden wegen schwerer infektiös-septischer Komplikationen in unsere Studie aufgenommen.

Sepsis	8
Bronchopneumonie	8

Tab. 2: Infektiös-septische Komplikationen der Patienten.

Die Grundbehandlung der Patienten erfolgte nach den Regeln der Intensivmedizin mit enteraler und parenteraler Ernährung und Ausgleich des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basenhaushalts gemäß den Laborparametern. Herz- und Kreislauffunktion sowie die Blutgase wurden überwacht. Plasmaproteine und Erythrozyten wurden, wenn nötig, substituiert. Wir überwachten und registrierten biochemische Parameter wie Blutgerinnungsfunktion, Glukose- und Eiweißspiegel und setzten nach bakteriologischer Testung Antibiotika ein.

2. Material

2.1. Die Blutentnahmen

Als Untersuchungsmaterial verwendeten wir venöses Blut der oben genannten Patienten. Die Blutentnahmen wurden in folgenden Zeitabständen vorgenommen:

1. Tag:	Ausgangswert zu Beobachtungsbeginn
1. bis 7. Tag:	im Abstand von 8 Stunden
8. Tag bis Beobachtungsende:	im Abstand von 2 Tagen

Tab. 3: Schema der Blutentnahmen

Es wurden jeweils 15 ml Blut entnommen. Davon wurden 10 ml zur Beschickung einer Blutkulturflasche verwendet, weitere 5 ml wurden 5 Minuten nach der Abnahme bei 3000 U/min. zentrifugiert, das Serum abpipettiert und bei -20°C tiefgefroren.

2.2. Die zugeführten Gammaglobuline

Es stehen heute diverse Gammaglobulinpräparate zur Verfügung (10), wir verwendeten das Präparat Intraglobin R (Fa. Biotest, Frankfurt/Main). Dieses Präparat wird aus einem Mischserum von mindestens 1000 Spendern gewonnen. Zur Verhinderung der unspezifischen Komplementbindung, welche die Hauptursache der Unverträglichkeit intravenös applizierter Gammaglobuline ist (9), wird bei der Herstellung des Präparates das Fc - Stück durch Beta- Propiolacton chemisch modifiziert. Damit wird die Aggregation und die antikomplementäre Aktivität verhindert, während die spezifische Komplementbindung und die Antigen - Bindungsfähigkeit weitgehend erhalten bleiben (12,13). Intraglobin ist eine fünfprozentige Lösung und enthält 4,7 g/100 ml IgG und 0,3 g/100 ml IgA. Die Halbwertszeit beträgt zwischen 14 und 17 Tagen (10,14,15). Die Dosierung beträgt nach Angabe des Herstellers bei unserer Indikation 3 bis 6 ml/kg Körpergewicht. Außerdem erhielten die Patienten die Serumkonserve Biseko R (Fa. Biotest, Frankfurt/Main), die in 250 ml 12,5 g Serumproteine enthält, darunter 2050 mg/250 ml IgG, 463 mg/250 ml IgA und 188 mg/250 ml IgM. (16). Eine weitere Zufuhr von Gammaglobulinen erfolgte durch Blut, Plasma oder andere Präparate wie Seretin R (Behringwerke).

Wir verabreichten den Patienten Gammaglobuline nach einem festgelegten Schema:

1. Tag:	a) 250 ml Biseko über 4 h
	b) 200 ml Intraglobin (10 g) über 8 h
	c) 250 ml Biseko über 4 h
	d) 100 ml Intraglobin (5 g) über 4 h
	e) 4 h Pause
2. Tag	f) 250 ml Biseko über 4 h
	g) 8 h Pause
	h) 250 ml Biseko über 4 h
	i) 8 h Pause
3. Tag	wie 2. Tag
4. Tag	j) 250 ml Biseko über 4 h
	k) 20 h Pause
5. - 7. Tag	jeweils wie 4. Tag.

Tab. 4: Infusionsplan für Gammaglobuline

3. Immunglobulinbestimmungen

Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline IgG, IgA und IgM erfolgte mittels der einfachen radialen Immundiffusion nach Mancini (17). Das Prinzip der Methode besteht darin, daß die gelösten Moleküle eines definierten Antigens (Plasmaproteinfraktion, Fraktion eines Referenzserums) von einer runden Agaraussparung aus radial in ein homogenes, gleichmäßig dickes, mit dem korrespondierenden Antikörper vermisches Agargel diffundieren. Durch den Kontakt zwischen Antigen und Antikörper bildet sich ein Präzipitionszylinder, dessen äußere Begrenzung der besonders gut sichtbare Präzipitationsring darstellt. Dieser vergrößert sich konzentrisch, bis sich nach einer optimalen

Diffusionszeit ein stabiles Gleichgewicht von Antigen und Antikörperkonzentration ausgebildet hat, d.h. bis alles diffundierende Antigen vom homologen Antikörper gebunden ist. Nach vollständig beendeter Diffusion steht die Präzipitatfläche in direkter linearer Beziehung zur vorgegebenen Antigenmenge.

Die Bestimmung der Immunglobuline erfolgte mit vorgefertigten Quantiplate- E-Typ Immundiffusionsplatten für IgG, IgA, IgM der Fa. Biotest, genau nach Vorschrift des Herstellers. Zur Erstellung der Eichgeraden wurden die Standard- Referenzseren 1,2 und 3 in hoher, mittlerer und niedriger Konzentration verwendet. Zur Eigenkontrolle diente Quantitrol, ein standardisiertes Kontrollserum desselben Herstellers.

Immundiffusion:

Die vorgestanzten Löcher 1, 2 und 3 der Immundiffusionsplatten wurden mittels einer 10^{-3} mlMikrospritze der Fa. Glenco Scientific mit je 5 µl der Referenzseren 1, 2 und 3 beschickt. Auftragsstelle 4 erhält 5 µl Quantitrol. Die weiteren Auftragsstellen werden mit je 5 µl des zu untersuchenden Patientenserums gefüllt. Nach einer Inkubationszeit von 72 h für IgM und 48 h für IgG und IgA bei Raumtemperatur (23 $\pm$ 2°C) bildet sich ein Präzipitationsring aus. Die Größe des Ringdurchmessers wird mittels eines Lupenmeßgerätes der Fa. Zeiss auf 0,1 mm genau abgelesen.

Auswertung:

Die quadrierten Ringdruchmesser der Referenzseren werden als Funktion der Referenzkonzentration auf Millimeter-Papier aufgetragen, woraus eine Bezugsgerade resultiert. Mittels dieser Bezugskurve läßt sich aus den quadrierten Ringdurchmessern der Patientensera die jeweilige Konzentration bestimmen. Bei Probandensera, die eine höhere Konzentration als das Referenzserum 1 hatten, ergab sich ein unscharf begrenzter Präzipitationsring. Diese Sera wurden im Ver-

5. Veränderungen der Konzentrationen der Immunglobuline und des Faktors C3 nach Lagerung

Um Veränderungen der Werte für Immunglobuline und für C3 zu erfassen, bestimmten wir in einer Testserie die Spiegel nach mehrmaligem Einfrieren und Wiederauftauen über 6 Wochen. Dabei zeigten sich selbst nach fünfmaligem Einfrieren und Wiederauftauen keine Veränderungen der Immunglobulin- oder der Komplementspiegel. Bereits frühere Studien berichten über die Stabilität der Immunglobuline in tiefgefrorenem Zustand. Erst nach zweijähriger Lagerung und nach mehrfachem Einfrieren und Wiederauftauen änderte sich die Konzentration signifikant. (8,22,23,24,25)

6. Die Blutkultur

Für die Blutkultur wurden Mikrognost ^{R} Blutkulturflaschen verwendet. Die Flaschen wurden mit 5 - 10 ml Blut beschickt und sofort bei 37^{o}C bebrütet. Nach 2,5 und 7 Tagen wurde mit einer sterilen Spritze 0,5 ml aus der Flasche entnommen und auf einer Blutagarplatte ausgestrichen. Die Platten wurden bei 37^{o}C im Brutschrank bebrütet und nach 24 h auf Bakterienwachstum kontrolliert. Die Bakterien wurden dann nach biochemischen und morphologischen Kriterien bestimmt.

IV. ERGEBNISSE

1. Normwerte

Als Grundlage für die quantitativen Auswertungen der Immunglobulin- und C3- Konzentrationen dienten uns Normwerte, die wir der Literatur entnahmen. (26,27,28,29,30)

	Normbereich	Normdurchschnitt
IgG	800 - 1800	1250
IgA	90 - 450	210
IgM	60 - 250 ♂ 70 - 280 ♀	144 ♂ 184 ♀
C3	100 - 190	140

Tab. 5: Normwerte für Immunglobulin- und C3- Serumkonzentrationen in mg/100 ml

Wegen der besseren Übersichtlichkeit wählten wir in unseren grafischen Darstellungen für IgM folgende Werte:

Normbereich IgM: 60 - 280 mg/100 ml
Normdurchschnitt IgM: 164 mg/100 ml

2. Erläuterungen der grafischen Symbole in den Patientenkurven

1) Die punktierten Flächen entsprechen jeweils den obengenannten Normbereichen.

2) In der Temperaturkurve bedeuten die vollen schwarzen Punkte die Durchschnittstemperatur und die Kreise die Maximaltemperatur des jeweiligen Tages.

3) Pathogene Keime in der Blutkultur bzw. in den bakteriologischen Abstrichen werden durch ein Kreuz an den jeweiligen Tagen dargestellt.

4) Die Gabe von Antibiotika wird durch einen Strich gekennzeichnet.

5) Die Zufuhr von Immunglobulinen vom Typ IgG wird durch folgende Symbole gekennzeichnet:

Intraglobin Biseko Blut-Frischplasma Seretin

Die Höhe der einzelnen Säulen entspricht jeweils der Zufuhr an IgG in Gramm.

6) Tageseinteilung: Der Wert am Tag O entspricht dem ersten abgenommenen Wert am Beginn der Studie. Bis zum 7. Tag bildeten wir jeweils den Mittelwert aus den drei Konzentrationsbestimmungen des jeweiligen Tages.

1. Patient H.A. ♂ 54 Jahre

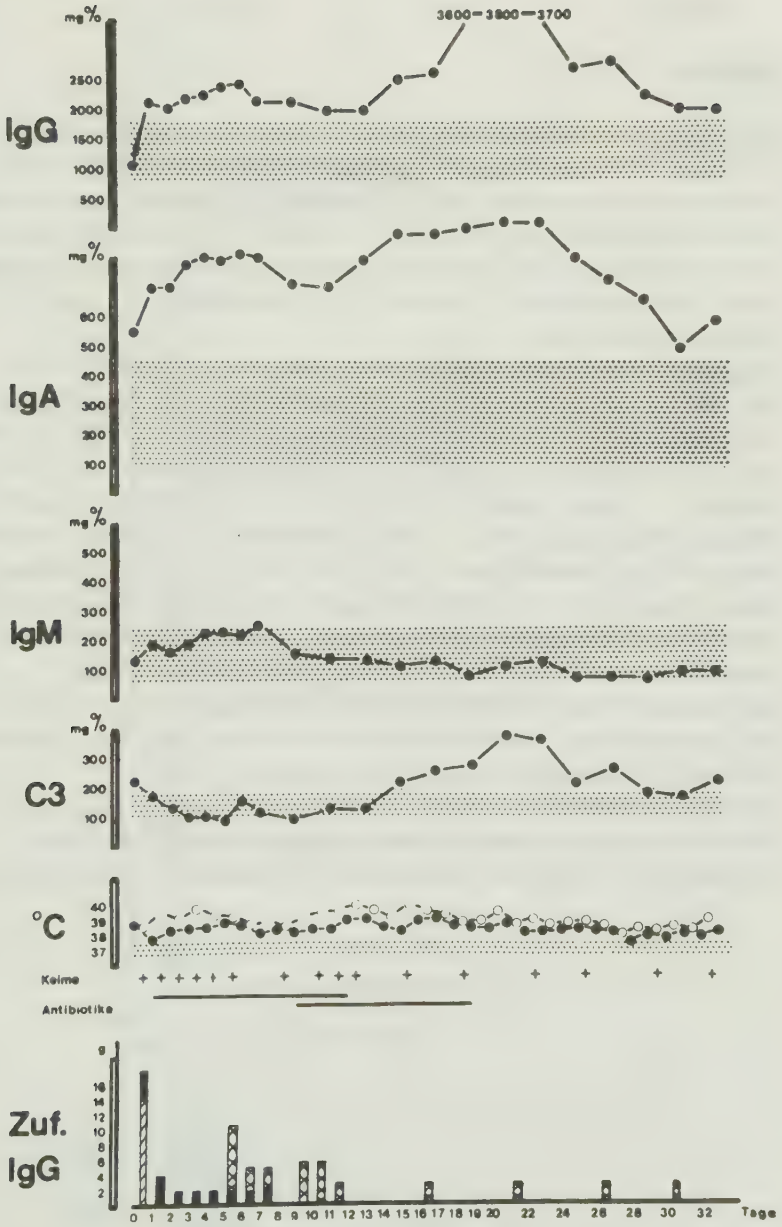
Diagnose: Sepsis

Anamnese: Nach einer B-II Magenresektion bildete sich bei dem Patienten eine Duodenalstumpffistel aus, wegen der am 26.1.1976 eine Laparotomie durchgeführt werden mußte. Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Am 28.2. entwickelte der Patient septische Temperaturen mit Schüttelfrost und Kreislaufkollaps. Wegen zunehmender Ateminsuffizienz mußte der Patient am 1.3. intubiert, sediert, relaxiert und mit reinem Sauerstoff beatmet werden.

Verlauf: Der 4.3.1976 entspricht dem Tag 1 in der Kurve. In der Blutkultur konnten bis zum 7. Tag Klebsiellen und apathogene Staphylococcen nachgewiesen werden. Im Trachealabstrich, Katheterurin und Pleurapunktat fanden sich wiederholt Klebsiellen, Proteus mirabilis und Coli- Bakterien. Die gezielte antibiotische Therapie wurde bis zum 19. Tag beibehalten. Die Leukozyten sanken langsam von 20000 auf 10000 ab. Die Ernährung erfolgte durch intravenöse Zufuhr von Aminosäuren und Kohlenhydratgemischen, etwa 2000 kcal/die. Gesamteiweiß lag im Normbereich, Albumin war ständig auf etwa 2,4 g% erniedrigt.

Besondere Ereignisse an folgenden Tagen:

1. Beginn der Applikation von Intraglobin und Biseko nach Schema.
4. Partielle Rückbildung der konfluierenden, fleckförmigen Verschattung der Lunge.
6. Zunahme der bronchopneumonischen Infiltrationen.
14. Relaparotomie, Tracheotomie.
15. Beginn der Spontanatmungsversuche.
16. Reanimation nach Herzstillstand.
20. Zunehmende Rückbildung der infiltrativen Lungenveränderungen, der Patient erholt sich zunehmend.


IgG
mg%
3600 3800 3700
2500
2000
1500
1000
500
IgA
mg%
600
500
400
300
200
100
IgM
mg%
500
400
300
200
100
C3
mg%
300
200
100
°C
40
39
38
37
Keime
Antibiotika
Zuf. IgG
16
14
12
10
8
6
4
2
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 22 24 26 28 30 32
Tage

2. Patient LE; ♀ 41 Jahre

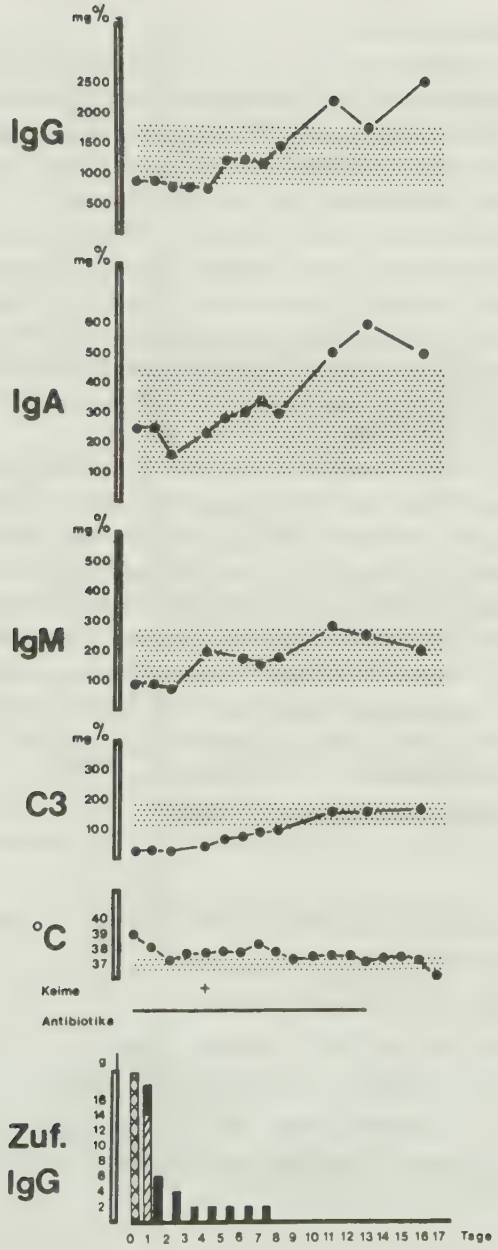
Diagnose: Sepsis

Anamnese: Die Patientin wird am 5.7.1976 stationär aufgenommen mit einem riesigen periproktitischen Abszeß und ausgeprägten phlegmonösen Veränderungen am gesamten Unterbauch. Der Allgemeinzustand ist stark reduziert. Trotz antibiotischer Behandlung und breiter Incision im veränderten Gewebe nimmt die Phlegmone im Bereich des Unterbauches in den nächsten Tagen zu.

Verlauf: Der 8.7.1976 entspricht dem Tag 1 in der Kurve. Die Patientin gerät in eine schwere Sepsis mit Temperaturanstieg bis 39,2°C, einer Blutkörperchensenkung von 81/107 und 17700 Leukozyten. Sie wird behandelt mit Antibiotika, Urbason in hohen Dosen und Intraglobin/Biseko nach unserem Schema. Wegen des sehr niedrigen Gesamteiweißes und Albumins, Infusion von Humanalbumin, PPL und Blut. In den folgenden Tagen insgesamt 7 mal Behandlung in der O_2- Überdruckkammer. Ernährung intravenös; Kohlenhydrate, Aminosäuren und Fett, 2000 kcal/die.

Das schwere septische Krankheitsbild bessert sich rasch, die Temperaturen normalisieren sich im Verlauf von 2 Tagen, während die Leukozytose bestehen bleibt.

Am 13. Tag können die intravenöse Ernährung und die Antibiotika abgesetzt werden. Der Allgemeinzustand und die phlegmonöse Entzündung am Unterbauch bessern sich langsam.


mg%
2500
2000
1500
1000
500
IgG
mg%
600
500
400
300
200
100
IgA
mg%
500
400
300
200
100
IgM
mg%
300
200
100
C3
°C
40
39
38
37
Keime
+
Antibiotika
Zuf.
IgG
9
16
14
12
10
8
6
4
2
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 Tage

3. Patient H.M. ♀ 36 Jahre

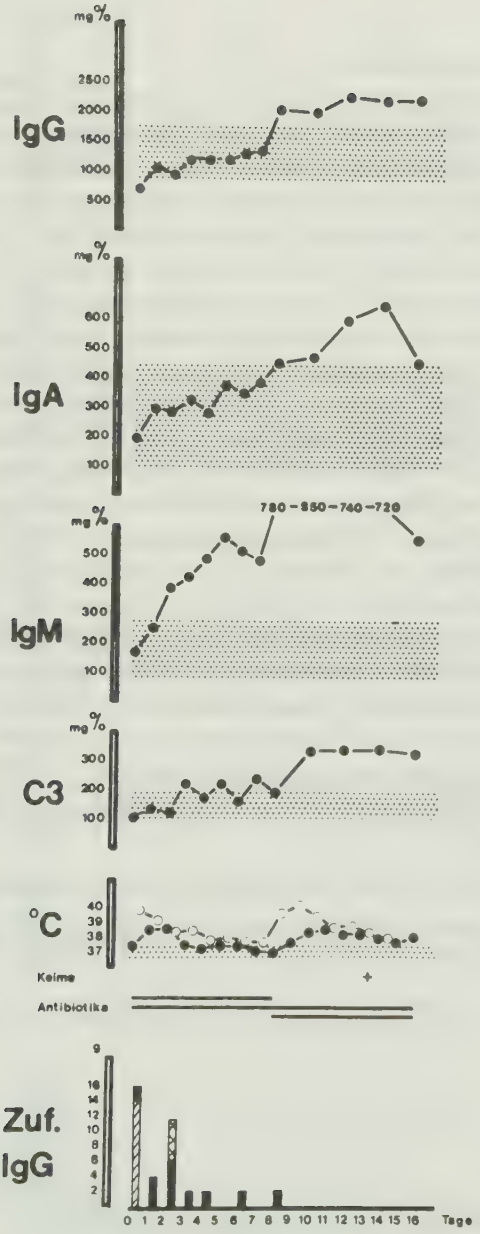
Diagnose: Bronchopneumonie

Anamnese: Am 19.2.1976 wurde bei der Patientin eine vaginale Hysterektomie durchgeführt. Nach unauffälligem postoperativen Verlauf kam es am 3.3. zu einer Nachblutung. Zwei Tage später verstärkte sich die Blutung. Nach Legen eines Subclaviakatheters sank das Hämoglobin bis 4,7 g% ab. Am 6.3. zeigte die Röntgenaufnahme einen Hämatopneumothorax. Aus der Thoraxdrainage entleerten sich 3700 ml blutige Flüssigkeit. Am 7.3. wurde die Patientin zyanotisch, wegen der anhaltend schlechten Blutgase mußte maschinell beatmet werden. Die Röntgenaufnahme zeigte zunehmende bronchopneumonische Infiltrationen beidseits. Die Temperaturen stiegen bis 39,9°C an, die Leukozyten bis 25000/mm^3.

Verlauf: Der 8.3.1976 entspricht dem Tag 1 in der Kurve. Die Patientin wurde bis zum 17. Tag zeitweise kontrolliert, zeitweise assistiert beatmet. Die Lungenaufnahme zeigte einen ausgedehnten infiltrativen Prozeß. Antibiotische Behandlung wurde weitergeführt. In der Blutkultur konnten keine Keime nachgewiesen werden, im Trachealabstrich fanden sich apthogene Staphylococcen und Candida tropicalis. Gesamteiweiß und Albumin waren erniedrigt gewesen und stiegen etwas an. Es bestand eine Leukozytose. Ernährung erfolgte mittels Magensonde und intravenös.

Besondere Ereignisse an folgenden Tagen:

1. Beginn der Applikation von Intraglobin und Biseko nach Schema.
4. Die infiltrativen Veränderungen der Lunge beginnen sich langsam zurückzubilden.
8. Beginn der Spontanatmungsversuche.
10. Temperaturanstieg bis 40°C, Schüttelfrost, die Leukozyten sind auf 26000/mm^3 angestiegen.
17. Extubation. Es bestehen noch Restinfiltrationen in der Lunge, die Blutgase sind bei Spontanatmung ausreichend.


mg%
2500
2000
1500
1000
500
IgG
mg%
600
500
400
300
200
100
IgA
mg%
780 - 850 - 740 - 720
500
400
300
200
100
IgM
mg%
300
200
100
C3
°C
40
39
38
37
Keime
+
Antibiotika
Zuf. IgG
16
14
12
10
8
6
4
2
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16
Tage

4. Patient W.C. ♀ 22 Jahre

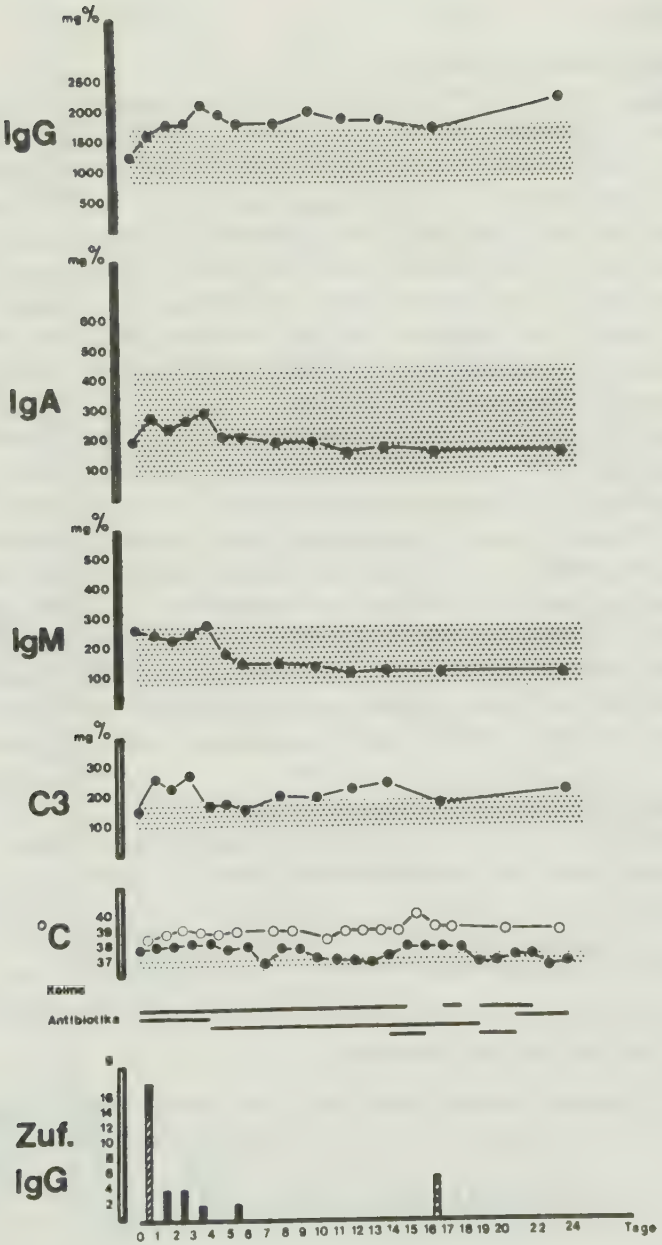
Diagnose: Puerperalsepsis

Anamnese: Am 13.3.1976 hatte die Patientin nach einem fieberhaften Infekt eine Frühgeburt in mens VII mit Retentio placentae partialis. Am nächsten Tag Klinikaufnahme wegen persistierendem Erbrechen, Anurie, Ileusverdacht, septischen Temperaturen und Somnolenz. Am 20.4. wurde eine Uterusausräumung durchgeführt. Es bestand ein septisches Krankheitsbild mit Fieber bis 39°C, einer Leukozytose mit 30000 Leukozyten mit erheblicher Linksverschiebung, einer BKS von 120/130 und bronchopneumonischen Lungeninfiltrationen.

Verlauf: Der 23.4.1976 entspricht dem Tag 1 in der Kurve. Nach Abklingen der Ileussymptomatik wurde das klinische Bild ganz von der Sepsis beherrscht. Die Patientin wurde antibiotisch behandelt. Die erheblichen Entzündungszeichen besserten sich nicht. Es bestand ständig erhöhte Temperatur mit Fieberschüben, die BKS blieb auf 130/145 erhöht. Es bestand eine Leukozytose von 20000/mm^2 mit starker Linksverschiebung und toxischen Granulationen. Die bronchopneumonischen Lungeninfiltrationen besserten sich nicht. Die Blutkultur war ständig negativ. Gesamteiweiß und Albumin waren erniedrigt. Die Patientin wurde normal oral ernährt.

Besondere Ereignisse an folgenden Tagen:

1. Beginn der Applikation von Intraglobin und Biseko nach Schema.
6. Die Leukozytose war auf 9000/mm^2 zurückgegangen.
28. Die infiltrativen Lungenveränderungen bildeten sich zurück.


mg%
IgG
2500
2000
1500
1000
500
mg%
IgA
600
500
400
300
200
100
mg%
IgM
500
400
300
200
100
mg%
C3
300
200
100
°C
40
39
38
37
Keime
Antibiotika
g
Zuf.
IgG
16
14
12
10
8
6
4
2
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 22 24
Tage

5. Patient I.K. ♂ 33 Jahre

Diagnose: Bronchopneumonie

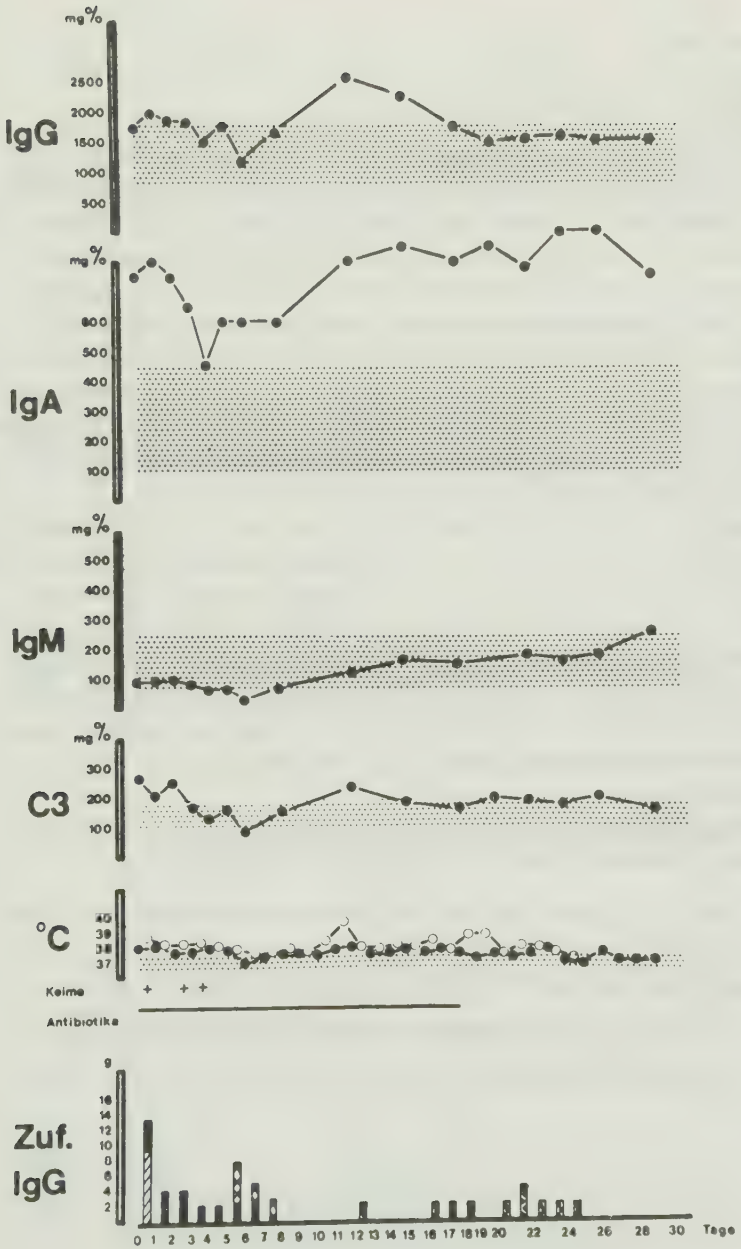
Anamnese: Am 17.3.1976 Milzexstirpation. Postoperativ zunehmende Bronchopneumonie trotz antibiotischer Therapie. Am 24.3. ist die kontrollierte Beatmung erforderlich. Der Patient hat ständig erhöhte Temperatur bis über 39°C, eine Leukozytose von 28000/mm^3 mit Linksverschiebung und eine BKS von 61/108. Es erfolgt eine zunehmende Besiedlung der Trachea mit E. coli und Pseudomonas aeruginosa, wiederholte Blutkulturen sind negativ. Der infiltrative Lungenprozeß zeigt keine wesentliche Besserung, der Patient kann aber zur Spontanatmung gebracht werden.

Verlauf: Der 8.4.1976 entspricht dem Tag 1 in der Kurve. Der Patient wird antibiotisch behandelt, er erhält mehrfach Seretin und Plasmaproteinlösungen. Im Trachealabstrich können E. coli, Pseudomonas und Klebsiellen in der laufenden Blutkultur dreimal apathogene Staphylococcen nachgewiesen werden. Der Patient wird parenteral ernährt. Er erhält vor Beobachtungsbeginn 2500 kcal/die, bis zum 8. Tag 200 kcal/die und danach über 3000 kcal/die Kohlenhydrate, Aminosäuren und Fett. Gesamteiweiß und Albumin sind erniedrigt. Es besteht ständig eine Leukozytose, auch die BKS ist erhöht.

Besondere Ereignisse an folgenden Tagen:

1. Applikation von Intraglobin und Biseko nach Schema. Rückbildung der bronchopneumonischen Infiltrate.
5. Zunehmende Leukozytose bis 46000/mm^3.
12. Infiltrative Veränderungen in beiden Lungen.
21. Der infiltrative Lungenprozeß besteht unverändert weiter.
22. Beginn der oralen Ernähung.

In der Folgezeit normalisiert sich die Temperatur, die Leukozytose und die erhöhte BKS bleiben jedoch bestehen.


mg%
IgG
2500
2000
1500
1000
500
mg%
IgA
600
500
400
300
200
100
mg%
IgM
500
400
300
200
100
mg%
C3
300
200
100
°C
40
39
38
37
Keime
+ + +
Antibiotika
Zuf.
IgG
16
14
12
10
8
6
4
2
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 22 24 26 28 30
Tage

6. Patient R.T. ♀ 62 Jahre

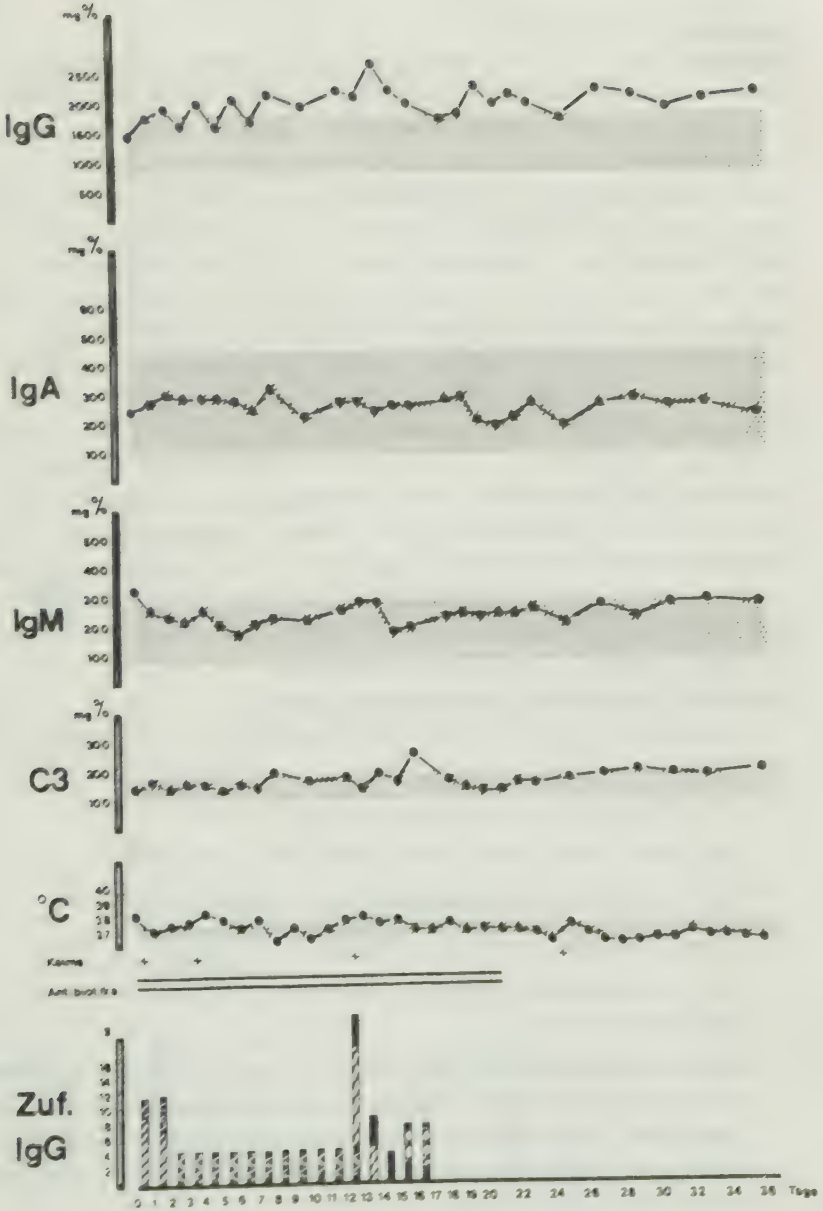
Diagnose: Bronchopneumonie

Anamnese: Am 14.1.1976 wurde die Patientin wegen eines Leberabszesses laparotomiert. Neben der Abszeßdrainage wurde die Cholezystektomie durchgeführt. Postoperativ lagen die Temperaturen unter antibiotischer Therapie im Normbereich, die BKS und die Leukozyten waren stark erhöht. Wegen des niedrigen Gesamteiweißes erhielt die Patientin Gammaglobuline und Plasmaproteinlösungen, außerdem Blutkonserven. In Wundabstrich und Abszeßhöhle konnten Klebsiella und Proteus nachgewiesen werden. Ab 24.2. stiegen die Temperaturen wieder bis 39°C an. Am 8.3. fanden sich infiltrative Lungenveränderungen, in der Blutkultur wurden Pseudomonas gezüchtet, Temperaturen bis 40°C.

Verlauf: Der 12.3.1976 entspricht dem Tag 1 in der Kurve. Die Patientin wird weiter antibiotisch behandelt. Sie wird oral und intravenös ernährt. Die Temperaturen, die immer wieder Spitzen bis 39°C zeigten, normalisierten sich ab dem 13. Tag. Die anfangs auf 20000 erhöhten Leukozyten sanken bis zum 17. Tag auf 9800. Die BKS sank leicht von anfangs 111/135 auf 85/115. In der Blutkultur konnten dreimal Pseudomonas nachgewiesen werden, aus der Abszeßhöhle wurden Klebsiellen isoliert.

Besondere Ereignisse an folgenden Tagen:

1. Die Patientin erhält Intraglobin und Seretin.
13. Beginn der Applikation von Intraglobin und Biseko nach Schema.
18. Herzstillstand, erfolgreiche Reanimation.
23. Partielle Rückbildung der Lungeninfiltrationen.
25. Deutliche Rückbildung des Fistelgangsystems der Leber


IgG
mg%
2500
2000
1500
1000
500
IgA
mg%
600
500
400
300
200
100
IgM
mg%
500
400
300
200
100
C3
mg%
300
200
100
°C
40
39
38
37
Keime
Ant. biotika
Zuf.
IgG
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 22 24 26 28 30 32 34 36 Tage

7. Patient S.M. ♂ 68 Jahre

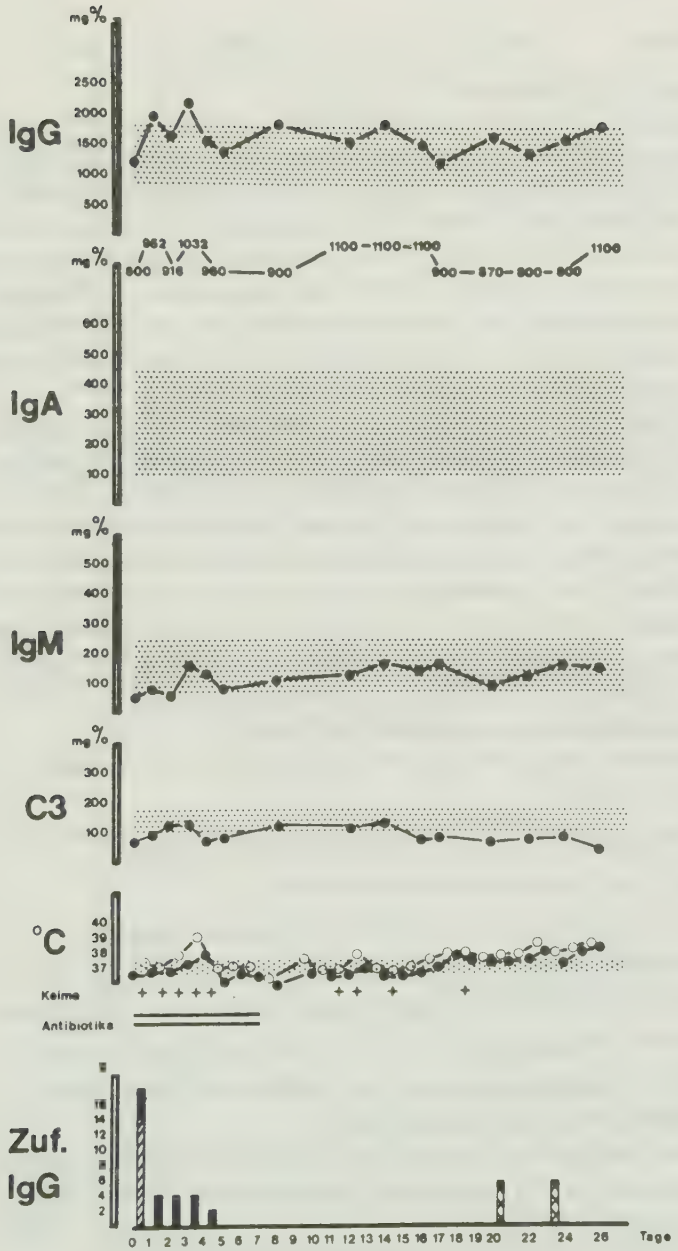
Diagnose: Bronchopneumonie

Anamnese: Am 23.6.1976 wurde eine Gastrektomie wegen eines ausgedehnten Magenkarzinoms durchgeführt. Postoperativ entwickelte sich eine schwere Bronchopneumonie beidseits. Der infiltrative Lungenprozeß verstärkte sich; am 2.7.1976 mußte wegen zunehmender Ateminsuffizienz zuerst assistiert, dann kontrolliert beatmet werden. Die Leukozyten stiegen bis 25000/mm^2 an. Temperatur bis 38,5°C. Der Zustand des Patienten besserte sich trotz antibiotischer Therapie nicht.

Verlauf: Der 7.7.1976 entspricht dem Tag 1 in der Kurve. Der Patient wurde weiterhin kontrolliert beatmet. Die Leukozyten stiegen ständig an und erreichten am 11. Tag mit 63000 den höchsten Wert. Ernährung durch Infusion von Kohlenhydraten, Aminosäuren und Fetten. Bis zum 6. Tag wurden 2400 kcal/die zugeführt, dann 900/kcal/die, ab dem 17. Tag 2000 kcal/die. Gesamteiweiß und Albumin waren erniedrigt. Es erfolgte eine zunehmende Besiedlung der Trachea mit Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa und Proteus mirabilis; in der laufenden Blutkultur konnten viermal Klebsiellen nachgewiesen werden, diese fanden sich auch im Urin.

Besondere Ereignisse an folgenden Tagen:

1. Beginn der Applikation von Intraglobin und Biseko nach Schema.
4. Der Patient machte Spontanatmungsversuche.
5. Partielle Rückbildung der Lungeninfiltration.
6. Beginn der täglichen Hömodialyse wegen Oligo-Anurie.
8. Massive Blutung aus der Trachea.
11. Der Patient atmet spontan und wurde von der Intensivstation verlegt.
26. Ende der Beobachtung. Der Patient war erheblich allgemeinreduziert. Weiterhin ausgedehnte bronchopneumonische Infiltrationen. Der Patient wurde nach auswärts verlegt. Es kam zum Temperaturanstieg bis 40°C, Blutdruckabfall und Anurie. Exitus am 5.8.1976.


mg%
IgG
2500
2000
1500
1000
500
mg%
962 1032
800 916 960 900
1100 1100 1100
900 870 800 800
1100
IgA
600
500
400
300
200
100
mg%
IgM
500
400
300
200
100
mg%
C3
300
200
100
°C
40
39
38
37
Keime
Antibiotika
Zuf. IgG
16
14
12
10
8
6
4
2
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 22 24 26
Tage

8. Patient H.M. ♀ 75 Jahre

Diagnose: Bronchopneumonie

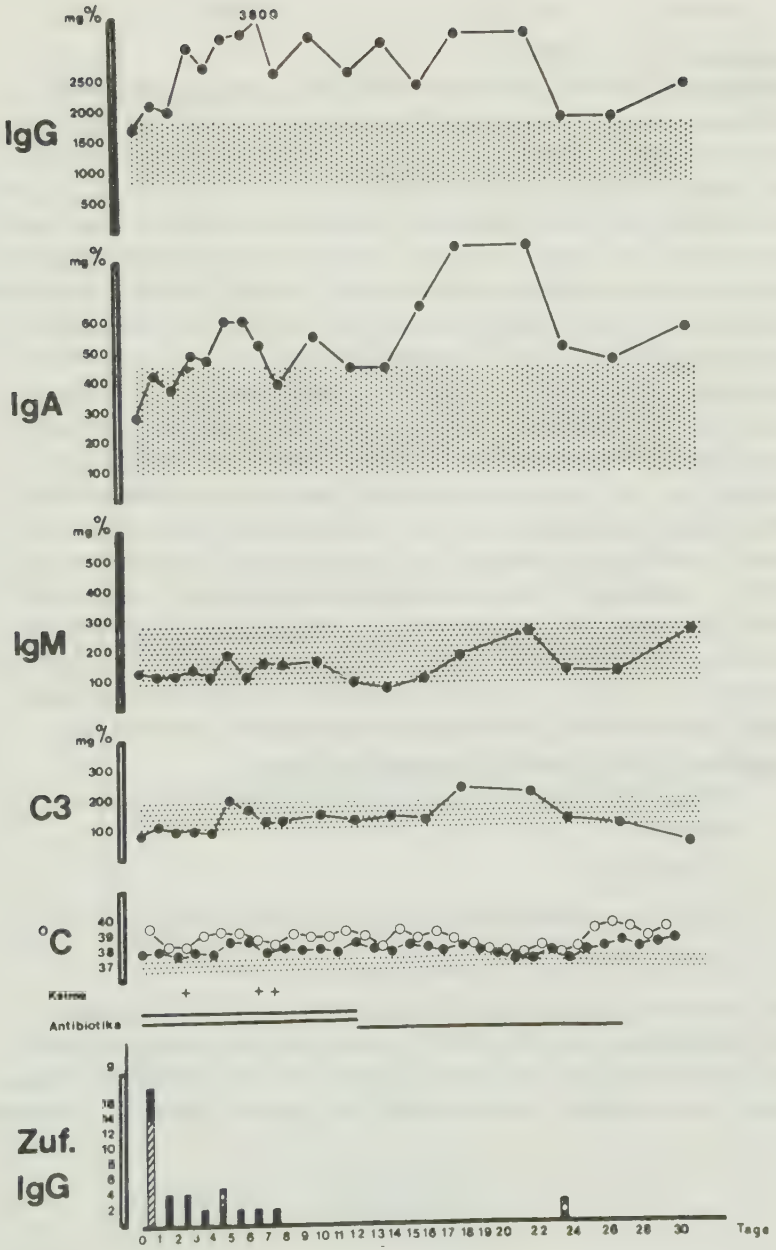
Anamnese: Am 1.6.1976 Magenresektion nach Billroth I wegen Antrumkarzinom des Magens. Am dritten postoperativen Tag machte eine Bronchopneumonie mit zunehmender Ateminsuffizienz die maschinelle Beatmung notwendig. Die Patientin wurde antibiotisch behandelt, bekam mehrere Blutkonserven und wurde intravenös ernährt. Die bronchopneumonischen Lungeninfiltrationen und die Ateminsuffizienz besserten sich nicht. Am 16.6. wurde eine obere Tracheotomie durchgeführt, da mit einer längeren Beatmungsdauer zu rechnen war.

Verlauf: Der 18.6.1976 entspricht dem Tag 1 in der Kurve. Bei der sedierten, relaxierten und kontrolliert beatmeten Patientin wurde die Intensivtherapie weitergeführt. Im Trachealabstrich fanden sich dreimal Pseudomonas aeruginosa und Klebsiellen. Es wurde keine routinemäßige Blutkultur durchgeführt. Das Gesamteiweiß, das anfangs erniedrigt war, normalisierte sich später; Albumin blieb ständig erniedrigt. Ernährung intravenös und per Magensonde. Leukozyten 10000 - 15000.

Besondere Ereignisse an folgenden Tagen:

1. Beginn der Applikation von Intraglobin und Biseko nach Schema.
4. Im EKG absolute Arrhythmie bei Vorhofflattern.
8. Beginn der Spontanatmungsversuche.
19. Beginnende Rückbildung der bronchopneumonischen Infiltrationen.
21. Spontanatmung ausreichend, orale Ernährung, Verlegung von der Wachstation.
28. Erneute Bronchopneumonie und Ateminsuffizienz trotz hochdosierter Antibiotikagabe.

Nach einer Hemiparese rechts und Temperaturanstieg stirbt die Patientin am 32. Tag durch Rechtsherzversagen. Die Sektion wird verweigert.


IgG
mg%
3800
2500
2000
1500
1000
500
IgA
mg%
600
500
400
300
200
100
IgM
mg%
500
400
300
200
100
C3
mg%
300
200
100
°C
40
39
38
37
Keime
Antibiotika
Zuf. IgG
9
8
7
6
5
4
3
2
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 22 24 26 28 30
Tage

9. Patient Z.H. ♀ 16 Jahre

Diagnose: Bronchopneumonie

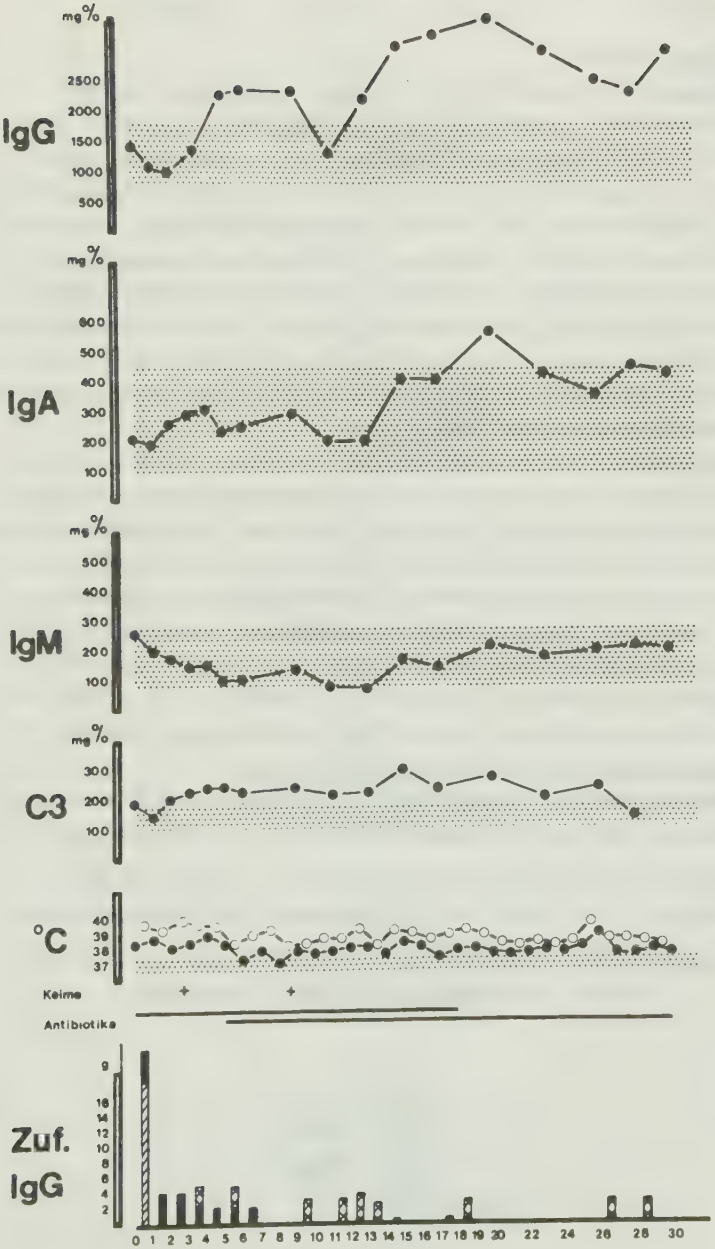
Anamnese: Bei der Patientin bestand ein generalisierter Virusinfekt mit Pneumonie, Myocarditis, Pankreatitis, Nierenversagen, gastrointestinaler Blutung durch Stressulcus bei Dialyse und einem Hämatopneumothorax. Am 11.4.1976 geriet die Patientin ins Lungenödem und mußte intubiert und beatmet werden. Die zunächst fortgeschrittenen bronchopneumonischen Infiltrationen begannen sich partiell wieder zurückzubilden. Die Temperaturen waren ständig bis 39,6°C erhöht.

Verlauf: Der 17.4.1976 entspricht dem Tag 1 in der Kurve. Die Patientin wurde antibiotisch behandelt und weiterhin kontrolliert beatmet. Die Lungeninfiltrationen, die zuerst eine Rückbildungstendenz zeigten, nahmen ab dem 6. Tag wieder zu. Die Patientin erhielt mehrfach Blutkonserven wegen des erniedrigten Hb. Das Gesamteiweiß und Albumin waren ständig erniedrigt. Es bestand eine Leukozytose von 15000 - 20000/mm^2 mit toxischen Granulationen. Die Ernährung erfolgte per Magensonde und intravenös. In der ständig durchgeführten Blutkultur konnten keine Keime gezüchtet werden, in Trachea und Katheterurin waren vereinzelt Candida albicans und pathogene Staphylococcen nachweisbar.

Besondere Ereignisse an folgenden Tagen:

1. Beginn der Applikation von Intraglobin und Biseko nach Schema.
2. Tracheotomie.
6. Tuberkulostatische Therapie wegen Verdachts auf TBC.
14. Täglich 50 mg Solu-Decortin.

Im weiteren Verlauf verschlechtert sich das Zustandsbild der Patientin. Am 15.6.1976 verstirbt sie durch respiratorische Insuffizienz und Hirntod. Bei der Obduktion zeigt sich eine schwere ascedierende und karnifizierende Pneumonie.


mg%
IgG
2500
2000
1500
1000
500
mg%
IgA
600
500
400
300
200
100
mg%
IgM
500
400
300
200
100
mg%
C3
300
200
100
°C
40
39
38
37
Keime
+
+
Antibiotika
Zuf.
IgG
9
16
14
12
10
8
6
4
2
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 22 24 26 28 30

10. Patient N.M. ♀ 28 Jahre

Diagnose: Sepsis

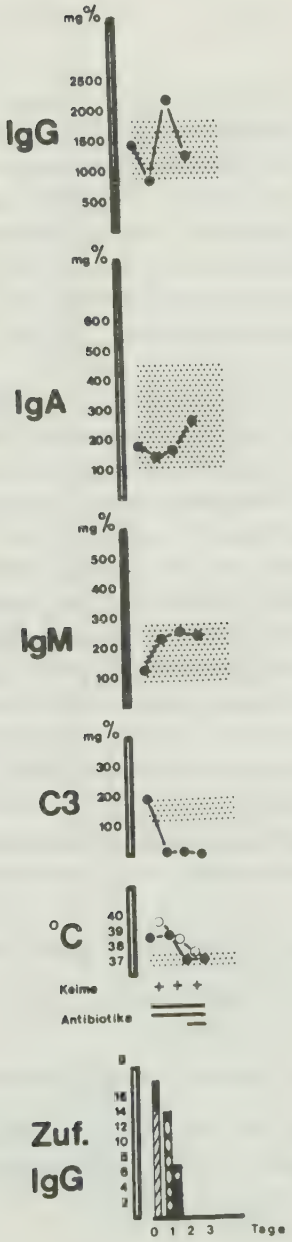
Anamnese: Die Patientin wurde wegen Myasthenia gravis immunsuppressiv behandelt. Die Leukozyten lagen bei 3000. Am 19.5.1976 bekam die Patientin starken Durchfall und einen Harnwegsinfekt. Am 28.5. Klinikaufnahme mit septischen Temperaturen bis 39,6°C und Schüttelfrost, zunehmenden Atembeschwerden, Tachypnoe und Hepatosplenomegalie. Die Leukozyten lagen bei 2000 - 6000/mm^2 mit sehr starker Linksverschiebung. Im Rahmen der Sepsis verschlechtert sich der Allgemeinzustand der Patientin erheblich, es wird kontrolliert beatmet. Am 29.5. Nierenfreilegung wegen Verdachts auf paranephritischen Abszeß.

Verlauf: Der 31.5.1976 entspricht dem Tag 1 in der Kurve. Die Patientin, die sich in einem moribunden Zustand befindet, wird kontrolliert beatmet. Wegen der septischen Schocksymptomatik wird antibiotisch und mit Corticosteroiden behandelt. Der stark veränderte Gerinnungsstatus läßt sich trotz massiver Therapie mit Frischplasma, Frischblut, Fibrinogen und Prothrombinkonzentrat nicht normalisieren. Die Leukozyten steigen von 2000 auf 8000 an. In der Blutkultur können ständig Klebsiellen nachgewiesen werden.

Besondere Ereignisse an folgenden Tagen:

1. Beginn der Applikation von Intraglobin und Biseko nach Schema. Akutes Abdomen, Laparotomie, Splenektomie.
2. Abfall des systolischen Blutdrucks, Sistieren der Diurese, Tod durch toxisches Herz- Kreislaufversagen.

Obduktion: Virusinfektion der Leber mit nahezu vollständiger Lebernekrose. Klebsiellensepsis.


mg%
IgG
2500
2000
1500
1000
500
mg%
IgA
600
500
400
300
200
100
mg%
IgM
500
400
300
200
100
mg%
C3
300
200
100
°C
40
39
38
37
Keime
+ + +
Antibiotika
Zuf.
IgG
16
14
12
10
8
6
4
2
0 1 2 3
Tage

11. Patient M.E. ♀ 70 Jahre

Diagnose: Sepsis

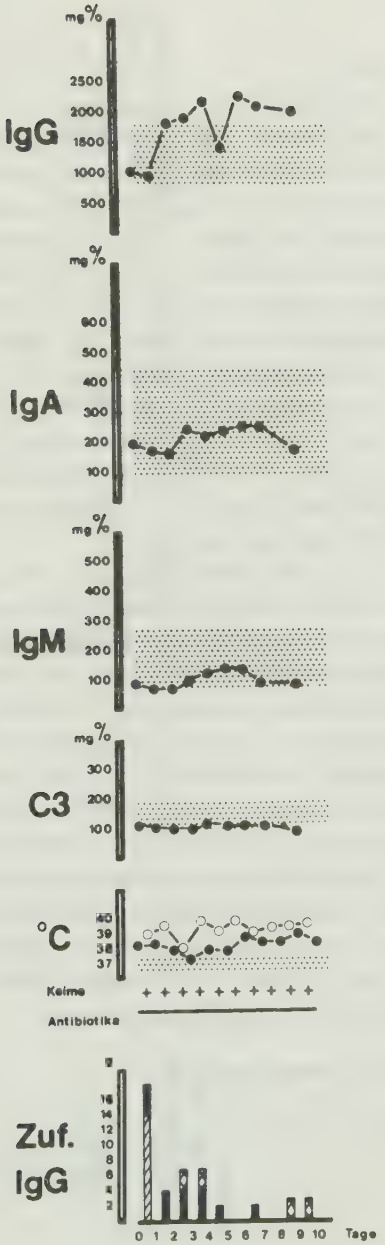
Anamnese: Am 24.4.1976 wird die Diagnose Tetanus gesichert. Bei gesteigerter Krampfbereitschaft und mehrfachen Atemstillständen muß die Patientin zeitweise maschinell beatmet werden. Die Temperatur ist beständig auf über 38,5°C erhöht. Mehrfach hypotone Kreislaufkrisen. Nachdem die akute Symptomatik abgeklungen ist, atmet die Patientin wieder spontan, bleibt aber bewußtseinsgetrübt. Im EEG diffuse mittelgradige Allgemeinveränderungen. Am 5.6. treten erneut Beatmungsprobleme auf.

Verlauf: Der 7.6.1976 entspricht dem Tag 1 in der Kurve. Die Patientin wird sediert, relaxiert und kontrolliert beatmet, der Sauerstoffpartialdruck im Blut bleibt jedoch stark erniedrigt. Röntgenologisch zeigen sich peribronchiale Infiltrationen beidseits: antibiotische Therapie. Mehrere Blutkonserven wegen des erniedrigten Hämoglobin. Die Blutkultur zeigt ständig Staphylococcus aureus, teils auch Enterobacter. In Trachea und Urin sind wiederholt Pseudomonas, Proteus, Klebsiellen nachweisbar. Die Leukozyten steigen bis 14600/mm^2 an und normalisieren sich dann. Gesamteiweiß und Albumin sind erniedrigt. Die Ernährung erfolgt durch intravenöse Infusion von Kohlenhydraten und Aminosäuren, pro Tag 1500 - 2000 kcal.

Besondere Ereignisse an folgenden Tagen:

1. Beginn der Applikation von Intraglobin und Biseko nach Schema.
5. Der zentralvenöse Druck ist stark erhöht.
9. Der systolische Blutdruck ist stark erniedrigt, die Diurese ist ungenügend.
10. Tod im unbeherrschten Kreislaufverfall.

Obduktion: Schwere Septiko-Pyämie mit massiven pyämischen Abszessen in fast sämtlichen Organen.


mg%
IgG
2500
2000
1500
1000
500
mg%
IgA
600
500
400
300
200
100
mg%
IgM
500
400
300
200
100
mg%
C3
300
200
100
°C
40
39
38
37
Keime
+ + + + + + + + + +
Antibiotika
Zuf.
IgG
16
14
12
10
8
6
4
2
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Tage

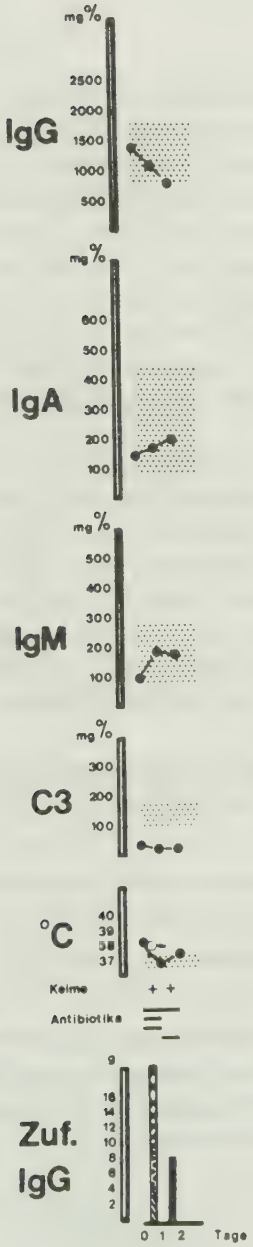
12. Patient W.E. ♀ 45 Jahre

Diagnose: Sepsis

Anamnese: Am 31.5.1976 wird eine vaginale Hysterektomie durchgeführt. Bei einer Revision am 12.6.1976 wegen einer retroperitonealen Phlegmone und einer zunehmenden gashaltigen Schwellung im Bereich der linken Leistengegend wird ein Anus praeter transversalis gelegt. Die Patientin gerät in einen schweren septischen Schock, so daß die kontrollierte Beatmung erforderlich wird. Die Therapie mit hochdosierten Antibiotika, Corticosteroiden sowie mit Blut und Frischplasma bringt keine Besserung des schlechten Allgemeinzustandes. Die Patientin ist zentralisiert und hat ständig septische Temperaturen bis 40,8°C. Röntgenologisch finden sich bronchopneumonische Infiltrationen. Die Ernährung erfolgt parenteral mit 2000 kcal/die. Die Leukozyten liegen im Normbereich, die Blutkultur ist steril.

Verlauf: Der 18.6.1976 entspricht dem Tag 1 in der Kurve. Die weiterhin kontrolliert beatmete Patientin bekommt wegen des anhaltenden septischen Zustandsbildes massiv Antibiotika, Corticosteroide, außerdem Gammavenin und Seretin. Die Leukozyten sind im Normbereich, zeigen aber eine starke Linksverschiebung und starke toxische Granulationen. Gesamteiweiß und Albumin sind erniedrigt. Die Blutkultur zeigt gram- negative Stäbchen, im vorher sterilen Trachealabstrich finden sich Klebsiellen und vereinzelt Candida tropicalis. Das EEG zeigt erhebliche Allgemeinveränderungen. Am 19.6. stellt sich der intracerebrale Gefäßkreislauf in der Carotisangiographie nicht mehr dar. Nach kontinuierlicher Verschlechterung des Allgemeinzustandes stirbt die Patientin durch toxisches Herz- Kreislaufversagen.

Obduktion: Wurde verweigert.


mg%
2500
2000
1500
1000
500
IgG
mg%
600
500
400
300
200
100
IgA
mg%
500
400
300
200
100
IgM
mg%
300
200
100
C3
°C
40
39
38
37
Keime
+ +
Antibiotika
9
16
14
12
10
8
6
4
2
Zuf.
IgG
0 1 2
Tage

13. Patient D.F. ♂ 38 Jahre

Diagnose: Sepsis

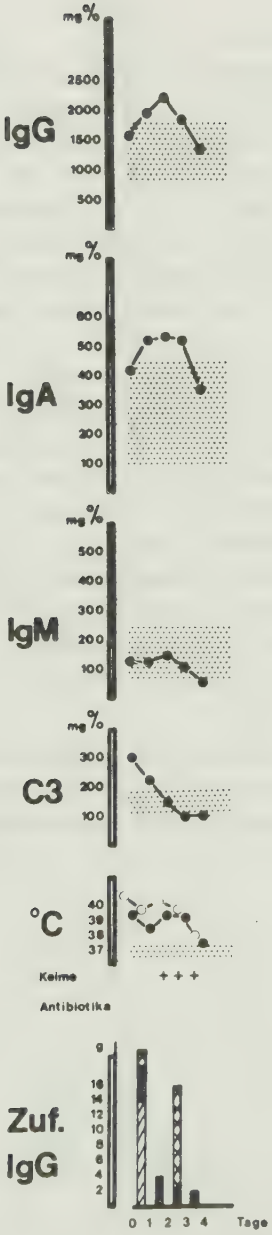
Anamnese: Der Patient wurde am 13.2.1976 wegen phlegmonöser Appendizitis appendektomiert. Zwei Tage später war eine Relaparotomie nötig wegen Dünndarmileus. Eine erneute Relaparotomie am 19.2. zeigt eine erhebliche Peritonitis und einen großen Schlingenabszeß, es wird eine Dünndarmresektion vorgenommen. Anschließend wird der Patient sediert, relaxiert und kontrolliert beatmet. Der Patient erhält Korticoide, Gammavenin, Beriglobin und gezielt Antibiotika; aber trotz Kühlung bleiben die Temperaturen anhaltend hoch bis 40°C. Röntgenologisch zeigen sich bronchopneumonische Lungeninfiltrationen.

Verlauf: Der 4.3.1976 entspricht dem Tag 1 in der Kurve. Der Patient wird weiterhin beatmet. Die Leukozyten sinken von 15000 auf 7300. Die Blutkultur zeigt ab dem 2. Tag Proteus mirabilis, ab dem 3. Tag zusätzlich Pseudomonas. Albumin ist erniedrigt, das Gesamteiweiß liegt im Normbereich. Die Ernährung erfolgt mittels Kohlenhydrat- und Aminosäureninfusion zwischen 700 und 1200 kcal/die. Die infiltrativen Lungenveränderungen bilden sich zunächst zurück, nehmen dann aber wieder zu.

Besondere Ereignisse an folgenden Tagen:

1. Beginn der Applikation von Intraglobin und Biseko nach Schema.
2. Relaparotomie zeigt einen faustgroßen Abszeß zwischen den Darmschlingen und der Bauchwand. Tracheotomie.
4. Bei fortschreitendem Kreislaufverfall stirbt der Patient im septischen Schock.

Obduktion: Massive Bronchopneumonie mit Fibrinablagerungen und dichtem Bakterienrasen. Massive Peritonitis mit paralytischem Ileus. Anastomosenblutung nach Dünndarmresektion.


mg%
IgG
2500
2000
1500
1000
500
mg%
IgA
600
500
400
300
200
100
mg%
IgM
500
400
300
200
100
mg%
C3
300
200
100
°C
40
39
38
37
Keime
+ + +
Antibiotika
Zuf.
IgG
18
14
12
10
8
6
4
2
0 1 2 3 4
Tage

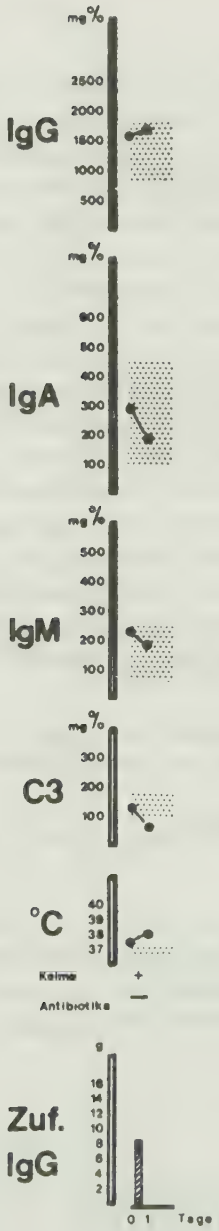
14. Patient W.H. ♂ 35 Jahre

Diagnose: Septischer Schock

Anamnese: Bei dem Patienten, der sich in sehr schlechtem Allgemeinzustand befindet, wird am 17.2.1976 eine Proctocolektomie wegen toxischer Colitis ulcerosa durchgeführt. Danach tritt eine Myocarditis auf. Seit 27.2. temporär septische Temperaturen bis 41°C., die Blutkulturen im Fieberschub sind negativ. Seit 2.3. permanente Verschlechterung der pulmonalen Situation. Ernährung peroral und parenteral. Therapie mit Penicillin, Corticosteroiden und temporären Gammaglobulingaben.

Verlauf: Der 10.3.1976 entspricht dem Tag 1 in der Kurve. Der kachektische und äußerst dyspnoische Patient wirkt moribund. Er wird sediert, relaxiert und kontrolliert beatmet. Röntgenologisch bestehen bronchopneumonische Infiltrationen beidseits. In Trachealabstrich und Blutkultur finden sich Klebsiellen. Gesamteiweiß und Albumin sind leicht erniedrigt. 12900 Leukozyten. Trotz Penicillingabe, Intraglobininfusion und kreislaufstützenden Maßnahmen verschlechtern sich der Allgemeinzustand und die Blutgase und es kommt am selben Tag zum Tod durch Herz- Kreislaufversagen im septischen Schock.

Obduktion: Die Obduktion zeigt ein septisches Geschehen mit diffuser, eitriger Peritonitis, abscedierender Bronchopneumonie, Tricuspitalendocarditis und multiplen Mikroabszessen im Herzmuskel und in der Nierenrinde.


mg%
2500
2000
1500
1000
500
IgG
mg%
600
500
400
300
200
100
IgA
mg%
500
400
300
200
100
IgM
mg%
300
200
100
C3
°C
40
39
38
37
Keime
+
−
Antibiotika
g
16
14
12
10
8
6
4
2
Zuf.
IgG
0 1 Tage

15. Patient L R ♂ 74 Jahre

Diagnose: Bronchopneumonie

Anamnese: Am 29.6.1976 wird eine Magenresektion wegen eines blutenden Ulcus ventriculi durchgeführt. Am 3. postoperativen Tag gerät der Patient in eine zunehmende Ateminsuffizienz. Wegen der Zunahme der infiltrativen Prozesse im Bereich beider Lungenhälften muß zuerst assistiert, ab 4.7. kontrolliert beatmet werden. Der Patient wird antibiotisch behandelt und zeigt eine zunehmende Leukozytose.

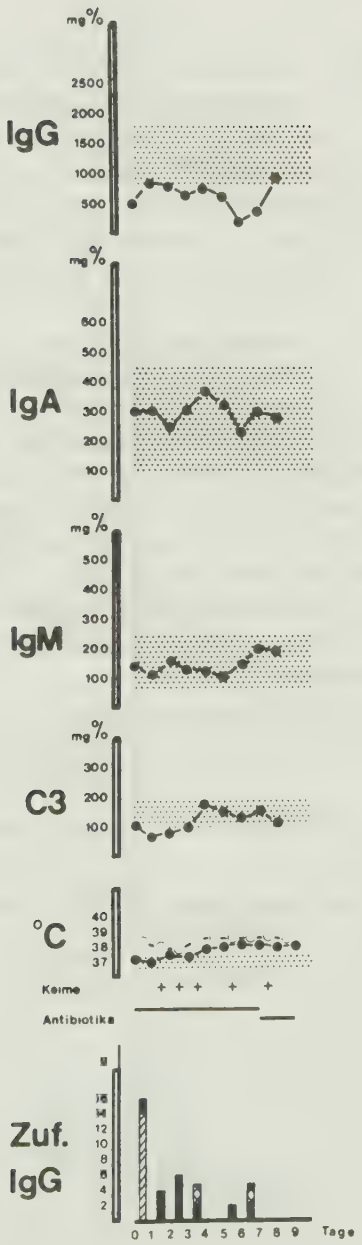
Verlauf: Der 7.7.1976 entspricht dem Tag 1 in der Kurve. Der Patient wird weiterhin sediert, relaxiert und kontrolliert beatmet. Auf wiederholten Röntgenaufnahmen zeigt sich nur ein partieller Rückgang der infiltrativen Veränderungen in beiden Lungen. Wegen Hämoglobinabfalls werden Blutkonserven und Erythrozytenkonzentrate transfundiert. In Trachealabstrich und Blutkultur können mehrfach apathogene Staphylococcen nachgewiesen werden. Der Patient wird mit 2100 kcal/die durch Infusion von Kohlenhydraten, Aminosäuren und Fetten ernährt. Gesamteiweiß und Albumin sind erniedrigt. Es besteht eine Leukozytose von 18400 - 37800 Leukozyten.

Besondere Ereignisse an folgenden Tagen:

1. Beginn der Applikation von Intraglobin und Biseko nach Schema.

7. Tracheotomie. Partieller Rückgang der infiltrativen Lungenveränderungen.

9. Trotz kreislaufstabilisierender und diuretischer Maßnahmen kommt es zum kontinuierlichen Kreislaufverfall und zum völligen Sistieren der Diurese. Exitus im irreversiblen Herz- Kreislaufversagen.


mg%
IgG
2500
2000
1500
1000
500
mg%
IgA
600
500
400
300
200
100
mg%
IgM
500
400
300
200
100
mg%
C3
300
200
100
°C
40
39
38
37
Keime
+ + + + +
Antibiotika
Zuf.
IgG
16
14
12
10
8
6
4
2
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
Tage

16. Patient M.G. ♀ 24 Jahre

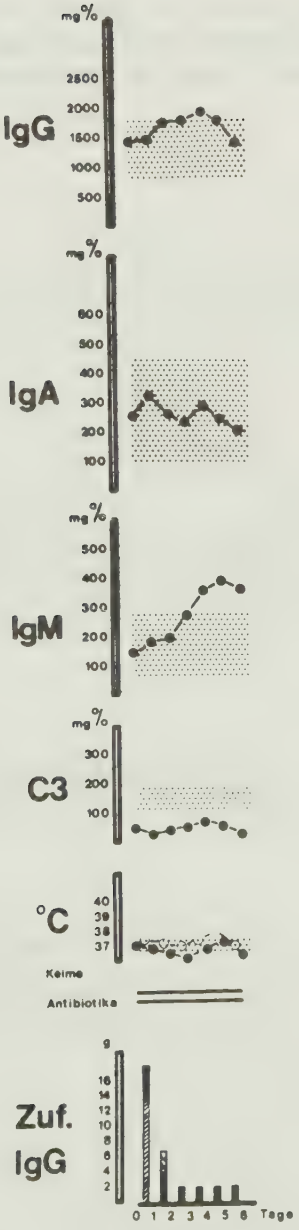
Diagnose: Pneumonie

Anamnese: Seit dem 6. Lebensjahr besteht ein juveniler Diabetes mellitus, außerdem leidet die Patientin an chronischer Pyelonephritis. Am 19.2. stationäre Aufnahme wegen erhöhter Temperatur mit Schüttelfrost. Es wird ein Peritonsillarabszeß links festgestellt. Am 2.3. wird die Patientin ateminsuffizient und zyanotisch, sie ist nur bedingt ansprechbar. Die kontrollierte Beatmung wird erforderlich.

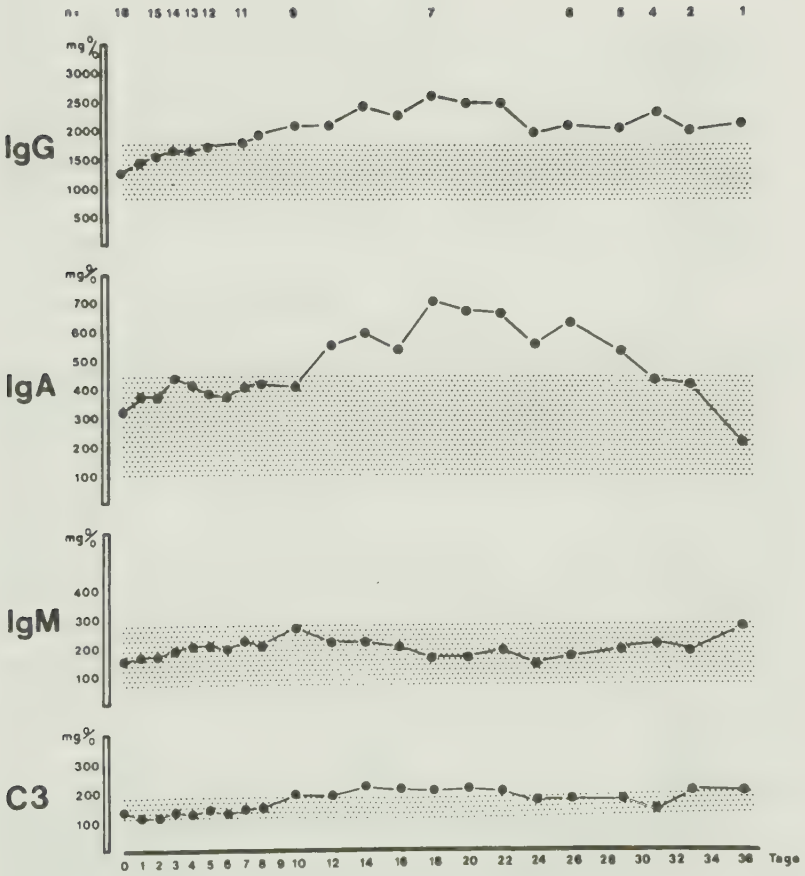
Verlauf: Der 4.3.1976 entspricht dem Tag 1 in der Kurve. Die Patientin wird weiter kontrolliert beatmet. Röntgenologisch zeigen sich ausgeprägte infiltrative Veränderungen beider Lungen. Antibiotische Behandlung mit Refobacin und Totocillin. Die Blutkultur sowie der Trachealabstrich sind keimfrei. Die zeitweise stark verminderte Diurese kommt nach hohen Lasixdosen und nach Anstieg des systolischen Blutdrucks wieder in Gang. Das Blutbild zeigt 18000 Leukozyten mit Linksverschiebung. Das Gesamteiweiß ist erniedrigt, das Albumin stark erniedrigt. Der Patientin werden intravenös 200 kcal/die verabreicht.

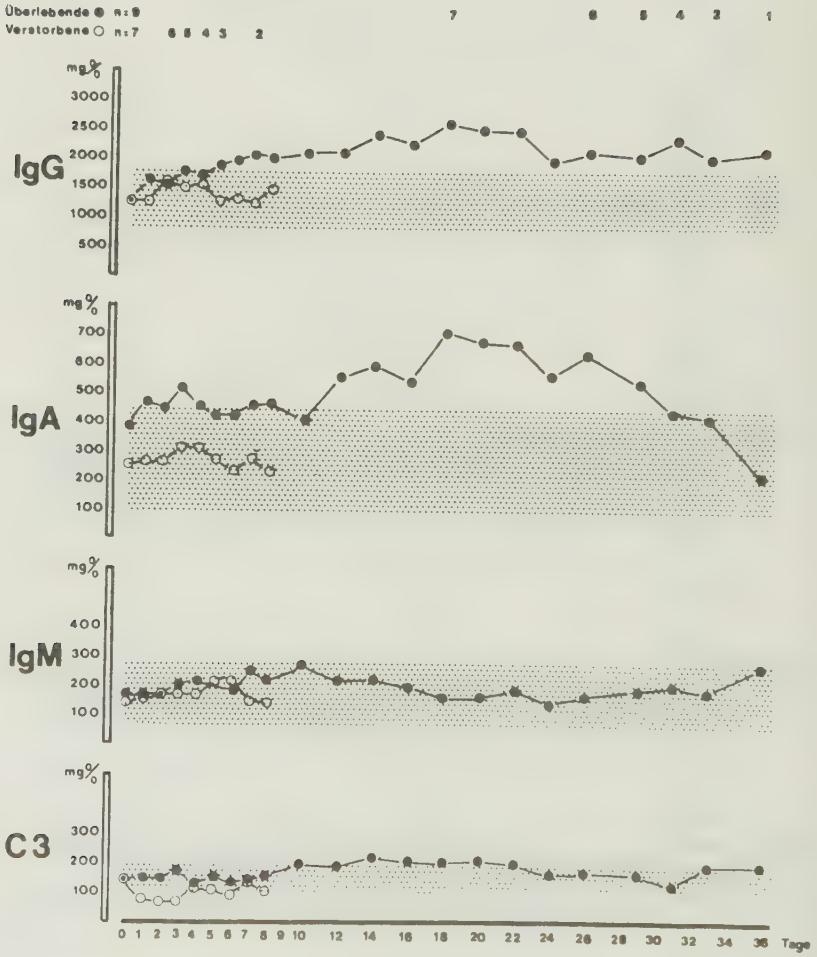
Besondere Ereignisse an folgenden Tagen:

1. Beginn der Applikation von Intraglobulin und Biseko nach Schema.
5. Weitgehende Rückbildung der infiltrativen Lungenveränderungen.
6. Exitus nach Bradycardie und therapieresistentem Blutdruckabfall.


mg%
IgG
2500
2000
1500
1000
500
mg%
IgA
600
500
400
300
200
100
mg%
IgM
500
400
300
200
100
mg%
C3
300
200
100
°C
40
39
38
37
Keime
Antibiotika
g
Zuf.
IgG
16
14
12
10
8
6
4
2
0 1 2 3 4 5 6 Tage

Die auf den folgenden Seiten (S. 45,46) dargestellten Abbildungen dienen der Erläuterung des Diskussionspunktes 5 über die Mittelwertskurven.


n= 18 15 14 13 12 11 9 7 6 5 4 2 1
IgG
mg%
3000
2500
2000
1500
1000
500
IgA
mg%
700
600
500
400
300
200
100
IgM
mg%
400
300
200
100
C3
mg%
300
200
100
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 Tage


Überlebende ● n=9
Verstorbene ○ n=7
7
6
5
4
2
1
6 5 4 3 2
IgG
IgA
IgM
C3
mg%
3000
2500
2000
1500
1000
500
700
600
500
400
300
200
100
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 Tage

V. DISKUSSION

1. Grundlagen

1.1. Das körpereigene Abwehrsystem.

Das körpereigene Infektabwehrsystem untergliedert sich in einen zellulären und einen humoralen Teil mit jeweils spezifischen und unspezifischen Faktoren.(26,31,32,33).
Der zelluläre Teil besteht aus den spezifisch reagiblen T-Lymphozyten und den unspezifischen Phagozyten, deren Hauptaufgaben Zytotoxizität und Phagozytose sind (33,34).

Zum humoralen System gehören die spezifischen Antikörper, die Immunglobuline IgG, IgA, IgM, IgD, IgE und das unspezifische Komplementsystem.

1.1.1. Charakterisierung der einzelen Immunglobulinklassen

Das Immunglobulin IgG stellt den größten Teil der Antikörper. Die mittlere Serumkonzentration beträgt 1250 mg/100 ml, die Halbwertszeit 23 Tage, der tägliche Umsatz 2,3 g/ 70 kg Körpergewicht. IgG befindet sich zu 40 - 50 % intravaskulär. Die Funktion von IgG besteht hauptsächlich in der direkten Neutralisation von bakteriellen Toxinen, der Opsonisierung von Viren und Bakterien und in der Komplementaktivierung. (26,27,31,32,35,36,37,38,39).
Das Immunglobulin IgA dient dem immunologischen Schutz muköser Oberflächen. Die Serumkonzentration beträgt 210 mg/100 ml, die Halbwertszeit 6 Tage, der tägliche Umsatz 1,7 g/70 kg Körpergewicht. IgA befindet sich zu 40 % intravaskulär. (26,31,32,40).
Das Immunglobulin IgM besitzt agglutinierende und zytolytische Aktivitäten. Es spielt bei der Abwehr von Bakteriämien eine wesentliche Rolle. Es kommt zu 90 % intravasal vor. Die mittlere Serumkonzentration beträgt 130 mg/100 ml, die Halbwertszeit 6 Tage. Der tägliche Umsatz beträgt 0,5 g / 70 kg Körpergewicht. (26,31,32).

Das Immunglobulin IgE ist für anaphylaktische Reaktionen vom Soforttyp verantwortlich.
Die biologische Funktion des Immunglobulin IgD ist bis heute wenig bekannt. (26,31,32,41).

1.1.2. Das Komplementsystem

Das Komplementsystem besteht aus 9 Eiweißkomponenten C 1 - C 9, die nach Aktivierung in einer kaskadenartigen Sequenz miteinander reagieren. Dabei greift das System dreifach in den Abwehrvorgang ein. (19,20,21,26,31,37,39,42,43).
1) Komplementkomponenten werden an der Oberfläche der Fremdzellen fixiert, dadurch entstehen biologische Konsequenzen wie Immunadhärenz, Konglutination, Opsonisierung, Chemotaxis und Virusneutralisation.
2) Spaltprodukte der Komplementkomponenten wirken als Entzündungsmediatoren (Anaphylatoxin und chemotaktische Faktoren).
3) Der volle Reaktionsablauf bis C 9 führt zur Zytolyse (Immunhämolyse, Bakterizidie).

1.2. Infektion und Sepsis auf Intensivstationen

Infektion und Sepsis sind als gefürchtete Komplikationen postoperativ und auf Intensivstationen nicht seltener geworden. Sie stellen eine wesentliche Ursache für die Mortalität nach Operationen und auf Intensivstationen dar. (1,2,3,4,6,37).
Die zunehmende Häufigkeit von schweren Infektionen und die Zunahme von Hospitalinfektionen sind auf mehrere Ursachen zurückzuführen. (2,37,44,45):
1. Ausschaltung der üblicherweise pathogenen Keime durch Antibiotika.
2. Vermehrung opportunistischer, fakultativ pathogener und antibiotikaresistenter Keime.

3. Erhöhte Keimexposition der Patienten durch instrumentell-operative Maßnahmen wie Langzeitintubation, Tracheotomie, maschinelle Beatmung, zentralvenöse Kathetersisierung und Blasendauerkatheterisierung.
4. Vernachlässigung hygienischer Maßnahmen.
5. Reduzierter Allgemeinzustand der Patienten durch ausgedehnte Operationen, höheres Alter und medikamentenbedingte Nebenwirkungen oder Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, Leberschäden und maligne Tumoren. (46,47).
6. Erhöhte Infektionsposition der Patienten durch Verminderung der humoralen und zellulären Abwehr.
Eine Eindämmung der Infektion würde die Mortalität auf Intensivstationen deutlich reduzieren. Neben Asepsis zur Infektionsprophylaxe und antibiotischer Therapie gebührt dem körpereigenen Abwehrsystem verstärkte Aufmerksamkeit. (1,37).

1.3. Das humorale Immunsystem bei Infektionen

Patienten mit angeborener Schwäche des humoralen Immunsystems oder solche, bei denen die Bildung von Antikörpern durch Medikamente unterdrückt wurde, sind bedeutend infektanfälliger als diejenigen mit intakter Antikörperbildung. (5,6,7,8). Erniedrigte Werte für die Immunglobuline IgG, IgA und IgM wurden bei Patienten gesehen, die postoperativ eine Sepsis entwickelten, ebenso bei Sepsispatienten in der Intensivtherapie. Auch bei Patienten, bei denen als postoperative Komplikation eine Wundinfektion oder andere infektiöse Komplikationen auftraten, zeigten sich erniedrigte Werte. Diese verminderten Werte wurden bei Patienten, die keine infektiös-septischen Komplikationen zeigten, nicht beobachtet. (4,6,48,49).
Auch bei einer Schwäche des Komplementsystems, die sich durch niedrige C 3 - Werte zeigte, wurde eine verstärkte Infektanfälligkeit beschrieben. (42,50).

Verminderte Immunglobulinspiegel werden nach Operationen und bei Mangelernährung bzw. bei Nahrungskarenz beobachtet. (3,49,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60). Als Ursache für die Beeinträchtigung des humoralen Immunsystems wird die katabole Stoffwechselsituation angesehen, mit der besonders bei quantitativ und qualitativ unzureichender Ernährung perioperativ und bei Intensivpatienten zu rechnen ist. (3,61). Neben dem erhöhten Katabolismus ist auch ein Verlust von Immunglobulinen durch Proteinurie, enteralen Proteinverlust oder Blutverlust und ein erhöhter Verbrauch für die erniedrigten Werte verantwortlich zu machen.(55).

In ähnlicher Weise wurde auch ein Abfall der Komplementaktivität bei Nahrungskarenz beschrieben. (51,62). Auch bei älteren Patienten ist mit verminderter Immunabwehr und Antikörpermangelzuständen zu rechnen. (3,4,34,63).

1.4. Die Therapie mit Immunglobulinen

Die Schwäche des Immunsystems bei Patienten mit infektiösen Komplikationen manifestiert sich in erniedrigten Immunglobulinspiegeln. Bei diesen Patienten wird vielfach eine Substitution von Immunglobulinen gefordert. (7,9,10, 52,53,64). Der Wunsch nach Unterstützung der körpereigenen Abwehrkräfte konnte durch die Zufuhr von Gammaglobulinpräparaten realisiert werden. Erste Erfolge erzielte man in der Substitutionsbehandlung der Agammaglobulinämie, unter der die Infektanfälligkeit nachließ. Gammaglobuline werden heute erfolgreich in der Prophylaxe und Therapie von einigen bestimmten viralen und bakteriellen Infektionen eingesetzt. (8,10,11,65). Auch in der Therapie von bakteriellen Infektionen bei Patienten ohne nachweisbare Störungen der Antikörpersynthese werden Gammaglobulinpräparate verwendet. Hierüber existiert eine Vielzahl von Berichten, die sowohl spektakuläre Erfolge als auch fragliche Ergebnisse oder totale Mißerfolge beschreiben (3,7,8,9,10,28,37,60,64,66,67,68,69,70).

2. Kritische Betrachtung der eigenen Ergebnisse

Im folgenden sollen die eigenen Ergebnisse unter Einbeziehung der relevanten Literatur ausgewertet und kommentiert werden.

2.1. Anfangskonzentrationen

Die Anfangskonzentrationen wurden noch vor der Aufnahme der Patienten in unsere Studie bestimmt. Sie dienten uns als Ausgangswert.

	Gesamtpatienten	Überlebende	Verstorbene
IgG	1266	1263	1269
A	328	385	255
M	155	167	139
C 3	138	141	134

Tab. 6: Mittelwerte der Anfangskonzentrationen in mg/100 ml

2.1.1. Vergleich der Anfangskonzentrationen aller Patienten mit Normwerten

Die Mittelwerte der Anfangskonzentrationen der Immunglobuline und des C 3 lagen am Normdurchschnitt. Im Einzelnen lagen 77 % aller Ausgangswerte im Normbereich.
Bei den Patienten wurde im Mittel 10 Tage vor Beginn der Untersuchungen eine Operation durchgeführt. Es ist bekannt, daß es postoperativ zu einem Absinken der Immunglobuline kommt. Dieser postoperative Abfall der Immunglobuline hatte sich bei unseren Patienten bereits wieder normalisiert. Eine schnelle Normalisierung des postoperativen Abfalles bis zum 7. Tag beschrieben auch andere Autoren. (27).
Da sich die Anfangskonzentrationen weitgehend am Normdurchschnitt befanden, läßt sich hieraus keine Indikation für eine Substitution von Immunglobulinen stellen. Es ist aber möglich, daß bei diesen Patienten eine relative Immunglobulinmangelsituation besteht, da die Immunglobulinkonzentration im Serum allein noch nichts darüber aussagt, ob die nachgewiesenen Eiweißkörper funktionsfähige und biologisch wirksame Antikörper sind, bzw. ob die gegen die vorherrschenden Keime und Toxine gerichteten Antikörper in ausreichender Menge vorhanden sind.

2.1.2. Vergleich der Mittelwerte der Anfangskonzentrationen zwischen Überlebenden und Verstorbenen

Die mittleren Anfangskonzentrationen lagen in beiden Gruppen im Normbereich. Es zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen, lediglich bei IgA waren die mittleren Anfangskonzentrationen bei den Überlebenden deutlich höher. Im Einzelnen lagen bei den Überlebenden 30 % aller Ausgangswerte außerhalb des Normbereichs, bei den Verstorbenen 15 %. In beiden Gruppen lagen etwa die Hälfte der Anfangskonzentrationen über und unter dem Normdurchschnitt. Manz (9) sah dagegen bis zu 60 % aller Immunglobulinbestimmungen bei Sepsispatienten verändert.

Bei unserem Patientengut ist eine Aussage über das weitere Schicksal der Patienten aufgrund der Ausgangswerte nicht möglich.

2.2. Durchschnittskonzentrationen

Die Durchschnittskonzentrationen sind die Mittelwerte der Einzelkonzentrationen jedes Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum.

	Gesamtpatienten	Überlebende	Verstorbene
IgG	1702	1924	1416
A	399	499	271
M	188	200	173
C 3	136	166	97

Tab. 7: Mittelwerte der Durchschnittskonzentrationen in mg/100 ml

2.2.1 Vergleich der Durchscnittskonzentrationen mit Normwerten

Die Durchschnittskonzentrationen lagen bei IgG und IgA am oberen Normbereich, während IgM und C 3 etwa beim Normdurchschnitt lagen.
Bei Betrachtung der Durchschnittskonzentrationen der einzelnen Patienten fanden sich bei IgG und IgA 91 % der Werte über dem Normdurchschnitt und noch 31 % über dem Normbereich, während bei IgM und C 3 die Verteilung über und unter den Normdurchschnitt etwa gleich war.
Im Gegensatz zu anderen Berichten (6,48), bei denen die Gammaglobulinspiegel bei Sepsispatienten erniedrigt waren, zeigten unsere Patienten Werte, die völlig ausgeglichen waren bzw. am oberen Normbereich lagen. Die meisten unserer Patienten zeigten einen erniedrigten Gesamteiweißgehalt des

Blutes. (Pat. 2,3,4,5,7,9,11,12,14,15,16). Die trotz erniedrigtem Gesamteiweißgehalt völlig ausgeglichenen Immunglobulinkonzentrationen zeigen, daß unsere Gammaglobulindosierung ausreichend war.
Für die Höhe der Gammaglobulinkonzentration spielt allerdings auch die Ernährung eine wichtige Rolle. Wir achteten daher bei unseren Patienten auch auf eine ausgewogene enterale oder parenterale Ernährung. Die Patienten Nr. 1,2,3,6, 7,8,9,11,12,15 konnten optimal ernährt werden.

2.2.2. Die Durchschnittskonzentrationen der Überlebenden und Verstorbenen im Vergleich

Bei den Überlebenden zeigten sich in allen Fraktionen deutlich höhere Werte. Bei IgG und IgA lagen die Durchschnittswerte der Überlebenden über dem Normbereich, während IgG und IgA der Verstorbenen noch über dem Normdurchschnitt lagen.
Bei IgM zeigte sich kaum ein Unterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen.
Bei C 3 lagen die Werte der Überlebenden über dem Normdurchschnitt, bei den Verstorbenen unter dem Normdurchschnitt.
Im Einzelnen fanden sich die Durchschnittskonzentrationen bei den Überlebenden in 75 % der Fälle über dem Normdurchschnitt, bei IgG und IgA sogar in 100 %. Bei den Verstorbenen waren nur 57 % der Durchschnittskonzentrationen über dem Normdurchschnitt.
Man kann aus den generell niedrigeren Werten der Verstorbenen auf eine Schwäche des Immunsystems schließen, während das Immunsystem der Überlebenden leistungsfähiger ist.

2.3. Der mittlere Anstieg der Durchschnittskonzentrationen gegenüber den Anfangswerten

	Gesamtpatienten	Überlebende	Verstorbene
IgG	+ 436	+ 661	+ 146
IgA	+ 71	+ 114	+ 16
IgM	+ 33	+ 32	+ 35
C 3	- 2	+ 24	- 36

Tab. 8: Mittlerer Anstieg der Durchschnittskonzentrationen gegenüber den Anfangswerten in mg/100 ml

Bei allen Immunglobulinen zeigte sich ein erheblicher Anstieg. Die deutlichste Steigerung erkennt man bei IgG. Hier lag die Durchschnittskonzentration bei den Überlebenden um 52 %, bei den Verstorbenen nur um 12 % über den Anfangswerten.
Bei IgA beträgt der Anstieg bei den Überlebenden 30 %, bei den Verstorbenen 6 %.
Bei IgM ist kein Unterschied festzustellen, der Anstieg beträgt bei beiden Gruppen etwa 22 %.
Die C 3 - Werte der Überlebenden stiegen um 17 %, während die der Verstorbenen um 28 % sanken.
Die durchschnittliche Zufuhr an IgG durch Intraglobin und Biseko betrug 30,5 g pro Patient. Dazu kamen 10,2 g durch Blutkonserven. Hieraus ergibt sich ein theoretischer Anstieg der Serumkonzentration von 610 mg/100 ml. Es wurde bei dieser Berechnung ein intravasales Verteilungsvolumen von 3000 ml Serum und ein Verhältnis der intravasalen zur extravasalen Verteilung von 45 : 55 angenommen.
Der theoretische Wert entsprach dem gemessenen Anstieg bei den Überlebenden. Auch bei den Verstorbenen konnte durch unsere Dosierung noch ein Anstieg erreicht werden, der jedoch geringer ausfiel. Dies könnte durch einen hohen Verbrauch an Immunglobulinen durch die septisch-toxischen

Komplikationen dieser Patienten oder durch einen hohen Verlust an Immunglobulinen bedingt sein.
Die durchschnittliche Zufuhr an IgA durch Intraglobin und Biseko betrug 4,5 g. Der theoretische Anstieg berechnet sich dabei mit 60 mg/100 ml. Der tatsächliche Anstieg bei den Überlebenden war doppelt so hoch, während er bei den Verstorbenen nur sehr gering war.
Die durchschnittliche Zufuhr an IgM durch Intraglobin und Biseko betrug 1,5 g. Hieraus ergibt sich ein theoretischer Anstieg der Serumkonzentration von 45 mg/100 ml. Dieser Wert deckte sich mit den gemessenen Konzentrationen beider Gruppen. Durch die Zufuhr an Immunglobulinen in der von uns gewählten Dosierung konnte somit in allen Fällen ein Anstieg der Immunglobulinserumkonzentration erreicht werden.

2.4. Endkonzentrationen

Die Endkonzentrationen waren die letzten Bestimmungen, die bei den einzelnen Patienten durchgeführt wurden, meist vor Verlassen der Intensivstation oder vor dem Exitus.

	Gesamtpatienten	Überlebende	Verstorbene
IgG	1821	2196	1339
IgA	401	529	237
IgM	212	234	186
C 3	122	167	63

Tab. 9: Endkonzentrationen in mg/100 ml

2.4.1. Betrachtung der Endkonzentrationen aller Patienten

Die Mittelwerte der Endkonzentrationen aller Patienten lagen bei IgG über dem Normbereich, bei IgA und IgM im oberen Normbereich und nur bei C 3 unter dem Normdurchschnitt. Die Immunglobulinkonzentrationen lagen also bis zum Ende sehr hoch.

2.4.2. Die Endkonzentrationen im Vergleich zwischen Überlebenden und Verstorbenen

Bei den Überlebenden waren die mittleren Endkonzentrationen von IgG und IgA weit über den Normbereich erhöht und lagen auch bei IgM und C 3 über dem Normdurchschnitt.
Die mittleren Konzentrationen waren in allen Fraktionen erheblich höher als bei den Verstorbenen. Bei diesen lagen die Werte um den Normdurchschnitt, nur C 3 war tief unter den Normbereich abgesunken.
Im Einzelnen waren bei den Überlebenden 50 % aller Endkonzentrationen über den Normbereich erhöht und nur 2,7 % erniedrigt, bei den Verstorbenen waren dagegen nur 7 % erhöht.

Obwohl auch bei den Verstorbenen bis zum Ende Konzentrationen um den Normdurchschnitt gemessen werden konnten, zeigte sich doch bei diesen im Vergleich mit den Überlebenden eine relative Immunschwäche, die besonders ausgeprägt im Komplementsystem zu sehen war.

2.4.3. Veränderungen der Endwerte gegenüber dem Durchschnittswert

	Überlebende	Verstorbene
IgG	+ 272	- 77
IgA	+ 30	- 34
IgM	+ 34	+ 13
C 3	+ 1	- 34

Tab. 10: Durchschnittliche Veränderungen zwischen End- und Durchschnittswert in mg/100 ml

Bei den Überlebenden zeigte sich in allen Fraktionen ein weiterer Anstieg, während bei den Verstorbenen außer bei IgM ein Absinken zu verzeichnen war.

2.5. Mittelwertskurven

Um den durchschnittlichen Kurvenverlauf aller Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum zu erhalten, mittelten wir alle Werte der einzelnen Patienten pro Tag.

2.5.1. Die Mittelwertskurven aller Patienten (Abb. S. 45)

In allen Fraktionen sahen wir in den ersten Tagen einen nahezu kontinuierlichen Anstieg aller Kurven. Ausgehend von Konzentrationen um den Normdurchschnitt erreichten alle Kurven etwa am 10. Tag den oberen Rand des Normbereichs. IgG, IgA und C 3 überschritten danach den Normbereich z.T. erheblich, IgM fiel wieder zum Normdurchschnitt ab. Bei allen Immunglobulinen waren nur 2,6 % aller Einzelwerte unter den Normbereich vermindert.

Das IgG erreichte nach kontinuierlichem, steilen Anstieg von einem Ausgangswert von 1266 mg/100 ml am 18. Tag den Maximalwert von 2601 mg/100 ml. In anderen Studien (6,48) wurden bei Sepsispatienten deutlich erniedrigte IgG - Spiegel gesehen. Demgegenüber konnten wir bei unseren Patienten nicht nur voll ausgeglichene, sondern teilweise stark erhöhte IgG- Konzentrationen messen. Insgesamt waren bei IgG von allen Einzelwerten 54 % über den Normbereich erhöht. Dies zeigt, daß unsere Immunglobulindosierung voll ausreichend war. Auch Duswald (6,60) sah nach Substitution von 20 g Gammaglobulin voll ausgeglichene IgG - Konzentrationen. Demgegenüber beobachtete Manz (48) erniedrigte Spiegel bei Sepsispatienten und führte dies auf zu geringe Dosierung zurück. Der hohe Anstieg des IgG um 1335 mg/100 ml ist nicht nur auf die substituierten Gammaglobuline zurückzuführen, sondern auch auf körpereigene Produktion. Es wäre denkbar, daß das Immunsystem bei den schweren, durch die Infektion bzw. die Sepsis bedingten Allgemeinveränderungen zur Elimination der Bakterien und Toxine nur ungenügend in der Lage ist. Durch die hohe initiale Substitution von

Gammaglobulinen könnte es zu einer Besserung der schweren septisch-toxischen Allgemeinveränderungen des gesamten Organismus kommen, so daß im weiteren Verlauf auch das Immunsystem wieder suffizient reagieren kann, was durch die hohe Antikörperproduktion zum Ausdruck kommt. Unbedingt erforderlich ist hierfür jedoch eine ausreichende Ernährung, die bei den meisten unserer Patienten gewährleistet war.
Das IgA stieg bei unseren Patienten bis auf einen Maximalwert von 708 mg/100 ml an. Diese hohen Konzentrationen erklären sich aus der bei den meisten Patienten vorliegenden Infektion der Atemwege bzw. der Pneumonien. Manz (48) vermutete ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der Pneumonie und den IgA - Veränderungen.

2.5.2. Die Mittelwertskurven im Vergleich zwischen Überlebenden und Verstorbenen (Abb. S. 46)

Die IgG - Spiegel zeigen bei den Überlebenden einen bis zum 20. Tag kontinuierlichen Anstieg, dabei wird bereits am 4. Tag die Normbereichsgrenze überschritten. Bei den Verstorbenen fällt die Mittelwertskurve nach anfänglichem Ansteigen wieder auf den Normdurchschnitt ab. Bei den Überlebenden lagen 61 % aller Einzelwerte über dem Normbereich, bei den Verstorbenen nur 28 %. Unter den Normbereich vermindert waren bei den Überlebenden 2,6 %, bei den Verstorbenen 18 % aller Einzelwerte. Der höhere Anstieg bei den Überlebenden zeigt, daß bei den Verstorbenen ein höherer Verbrauch bzw. eine geringere Eigenproduktion vorgelegen hat. Bei IgA zeigt sich ein etwa paralleler Kurvenverlauf, wobei die Mittelwerte der Überlebenden am oberen Normbereich, die der Verstorbenen am Normdurchschnitt lagen. Da bei den meisten Patienten Infektionen der Atemwege vorlagen, zeigen die bei den Überlebenden deutlich höheren Werte eine bes-

sere Abwehrlage, während die niedrigeren Konzentrationen der Verstorbenen auf eine gewisse Abwehrschwäche hinweisen. Die Mittelwertskurven von IgM zeigen keinen wesentlichen Unterschied zwischen beiden Gruppen.
Die Mittelwertskurve des C 3 sinkt bei den Verstorbenen bereits am ersten Tag weit unter den Normbereich bis auf einen Minimalwert von 68 mg/100 ml ab. Diese stark erniedrigten C 3 - Werte lassen sich als Zeichen eines ausgeprägten Komplementkomponentenverbrauchs im Rahmen der Infektabwehr interpretieren, ohne ausreichende Substitution durch erhöhte Komplementproduktion. Diese ungenügende Produktion von Komplementkomponenten könnte als Zeichen einer Abwehrschwäche des Immunsystems der Verstorbenen gedeutet werden.
Der steile C 3 - Abfall zu Beginn der Beobachtungsreihe deutet auf die Wirksamkeit der zugeführten Gammaglobuline und besonders auf die Intaktheit des Fc - Stückes hin. Durch die zugeführten Immunglobuline kommt es zu einer verstärkten Komplementaktivierung im Rahmen der Infektabwehr und damit zum Komplementkomponentenverbrauch.

2.6. Kritische Betrachtung der Gammaglobulinsubstitution

Bei den verstorbenen Patienten war die Prognose in den meisten Fällen bereits zu Beginn der Studie infaust (Pat. Nr. 10,11,12,13,14,15). Diese Patienten zeigten schwere septische Krankheitsbilder, in allen Fällen mit positiver Blutkultur. In diesen Fällen konnte auch durch die Zufuhr von Gammaglobulinen keine Wende im Verlauf der Krankheit herbeigeführt werden. Ein Einsatz von Gammaglobulinen als Ultima ratio bei infauster Prognose erscheint uns nicht gerechtfertigt. Auch Barandun (10) beurteilt eine Gammaglobulinzufuhr als Ultima ratio weniger günstig. Bei den Verstorbenen bestand die Sepsis bereits seit

4 - 13 Tagen. Da sich bei diesen Patienten , wie wir oben zeigen konnten, Zeichen einer Immunschwäche fanden, besteht bei diesen Patienten in einem früheren Stadium eine Indikation für eine Substitution von Gammaglobulinen. Nur dann hat diese Behandlung eine Erfolgsaussicht. Besonders eindrucksvoll ist dies bei den Patienten 2 und 3 zu sehen. Sie wurden in unsere Untersuchungen etwa einen Tag nach Ausbildung der schweren septischen Allgemeinveränderungen aufgenommen. Es kam, ausgehend von niedrigen Ausgangswerten, zu prompten und steilen Anstiegen von IgG, IgA, IgM und C 3. Parallel dazu kam es zu einem Abfall der erhöhten Temperatur und zu einer deutlichen Besserung des Krankheitsbildes.

Eine Beurteilung des Erfolges der Gammaglobulinzufuhr bei unseren Patienten ist schwer möglich, da die Wirkung der Gammaglobulinsubstitution nicht isoliert gesehen werden kann. So erhielten fast alle Patienten neben den Gammaglobulinen auch Antibiotika. Auch sind die Gammaglobuline nur ein Parameter des Immunsystems, neben dem Komplementsystem und den zellulären Elementen. Wir konnten jedoch auch bei den verstorbenen Patienten erreichen, daß die Immunglobuline auf dem Niveau des Normdurchschnitts gehalten wurden.
Bei vielen Patienten konnten wir in den ersten Tagen im Röntgenbild eine teilweise Besserung des infiltrativen Lungenprozesses feststellen. Dies fiel besonders bei den Patienten 1,3,5,7,9,13,15,16 auf. Inwieweit dies auf die Zufuhr von Gammaglobulinen zurückzuführen ist, kann allerdings nur spekulativ vermutet werden.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Wir untersuchten das Verhalten der Gammaglobuline und des Komplementfaktors C 3 bei 16 Patienten mit infektiös - septischen Erkrankungen nach Zufuhr von Gammaglobulinen.

1. Die Anfangskonzentrationen der Immunglobuline und des C 3 lagen im Normbereich. Eine Indikationsstellung für die Gammaglobulinzufuhr und eine Prognose über das weitere Schicksal der Patienten ist aufgrund der Ausgangswerte nicht möglich.
2. Die Durchschnittskonzentrationen der Beobachtungsreihe lagen bei IgG und IgA im oberen Normbereich, bei IgM und C 3 am Normdurchschnitt. Die Überlebenden zeigten dabei in allen Fraktionen höhere Werte als die später Verstorbenen.
3. Im Verlauf der Beobachtung sahen wir hohe Konzentrationsanstiege aller Immunglobuline und des C 3. Dabei stiegen die IgG - Konzentrationen bei den Überlebenden deutlich höher an als bei den Verstorbenen, die IgA - Werte lagen bei den Überlebenden ständig etwa doppelt so hoch wie bei den Verstorbenen. Das C 3 fiel bei den Verstorbenen tief unter den Normbereich, was durch verstärkte Komplementaktivierung bedingt sein könnte.
4. Auch am Ende der Beobachtung der einzelnen Patienten sahen wir Konzentrationen im oberen Normbereich. Zum Verlaufsende hin stiegen die Konzentrationen der Überlebenden weiter an, während die Werte der Verstorbenen wieder abfielen.
5. Die Prognose der später Verstorbenen war in fast allen Fällen infaust. Eine Immunglobulinsubstitution als Ultima ratio erscheint uns nicht aussichtsreich. Da sich bei den Verstorbenen Zeichen einer Immunschwäche zeigten, besteht hier in einem früheren Stadium eine Indikation für die Zufuhr von Gammaglobulinen.

6. Eine bessere Überlebensprognose hatten die Patienten, die hohe Konzentrationen bzw. Konzentrationsanstiege aufwiesen.
7. Die isolierte Beurteilung des Erfolges der Gammaglobulinsubstitution in Bezug auf das klinische Bild ist bei unseren Patienten nur schwer möglich. In mehreren Fällen sahen wir jedoch eine deutliche Besserung des Krankheitsbildes. Diese Besserung könnte durchaus auf die hohe Gammaglobulinzufuhr zurückzuführen sein. Einen positiven Effekt sahen wir insbesondere bei Beginn der Substitution in frühen Stadien der infektiös-septischen Erkrankung bei Patienten mit erniedrigten Immunglobulinkonzentrationen.
8. Im Gegensatz zu anderen Autoren, die bei Patienten mit infektiös-septischen Erkrankungen erniedrigte Immunglobulinkonzentrationen beobachteten, zeigten unsere Patienten in nahezu allen Fällen deutliche Konzentrationsanstiege bzw. hohe Durchschnittskonzentrationen, was wir zum großen Teil auf die hohe Substitution von Gammaglobulinen zurückführten.

VII. LITERATUR

1. Manz R., G. Feifel, R. Drost, S. Wendt
Infektionsprobleme einer Intensivpflegestation.
Anaesthesie 19, 105 - 109. 1970

2. Daschner F.
Nosokomiale Infektionen - der sogenannte infektiöse Hospitalismus.
Med. Klin. 70, 1065 - 1070. 1975

3. Gierhake F.W., D. Plock-Kömnik, E. Torrau, K. Heide, G. Schaper
Postoperative Verminderung der Immunglobuline und des Komplements und ihre mögliche Bedeutung für infektiöse Komplikationen.
Langenbecks Arch. Chir., Suppl. 1973, 385 - 389. 1973.

4. Gierhake F.W., K. Heide, H.G. Schwick
Immunologie chirurgischer Infektionen.
Therapiewoche 23, 22, 1931. 1973

5. Bruton O.C.
Agammaglobulinaemia.
Pediatrics 9, 722 - 728. 1952

6. Duswald K.H., J. Ring, F.W. Schildberg, W. Brendel
Verhalten von IgG, IgA und IgM bei aseptischen und septischen postoperativen Verläufen.
Langenbecks Arch. Chir., Suppl. Chir. Forum 68, 68 - 71. 1976

7. Barandun S., R. Kipfer, G. Riva, A. Nicolet
Über die therapeutische Verwendung von Gammaglobulinen bei bakteriellen Infektionen.
Schweiz. med. Wschr. 87, 155 - 159. 1957.

8. Mietens C., A. Bernhard
Antikörpermangelzustände bei Kindern.
Dtsch. med. Wschr. 100, 455 - 459. 1975.

9. Barandun S.
Die Gammaglobulintherapie
Bibl. Haemat. 17. 1964.

10. Barandun S., F. Skvaril, A. Morell
Prophylaxe und Therapie mit Gammaglobulin.
Schweiz. med. Wschr. 106, 533 - 542 und 580 - 586. 1976.

11. Hässig A.
Zur Prophylaxe und Therapie mit menschlichen Immunglobulinpräparaten.
Bibl. Haemat. 27, 239 - 252. 1967.

12. Stephan W.
Beseitigung der Komplementfixierung durch chemische Modifizierung mit ß-Propiolacton.
Z. Klin. Chemie u. klin. Biochemie 7, 282 - 286. 1969.

13. Stephan W.
Undegraded Human Immunglobulin for Intravenous Use.
Vox. Sang. 28, 422 - 437. 1975.

14. Stangl W., H. Deicher
Ein Beitrag zur Bestimmung der Halbwertszeit von Intraglobin.
Biotest - Mitteilungen, Heft 29. 1972.

15. Kornhuber B.
Antikörpertiter nach intravenöser Gammaglobulintherapie.
Klin. Wschr. 51, 135 - 136. 1973.

16. Stephan W.
Hepatitis-Free and Staple Human Serum for Intravenous Therapie.
Vox. Sang. 20, 422 - 457. 1971

17. Mancini G., A.O. Carbonera, J.F. Heremans
Immunochemical Quantitation of Antigens by Single Radial Immundiffusion.
Immunochemistry 2, 235 - 254. 1965.

18. Marghescu S.
Über die quantitative Bestimmung des Komplements mittels Immundiffusion.
Klin. Wschr. 46, 991 - 995. 1968.

19. Mayer M.M.
Komplement
Das Medizinische Prisma 5. 1972.

20. Bitter-Suermann D.
Aktivierung des Komplementsystems - Ein Monopol des Immunkomplexes ?
Klin. Wschr. 50, 277 - 285. 1972.

21. Rother K., U. Hadding, G. Till
Komplement.
Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt. 1974.

22. Bläker F., K. Fischer, P. Witte
Quantitative Komplementanalysen (C 3) mit der radialen Immundiffusion bei Erkrankungen mit gestörter Immunitätslage.
Dtsch. med. Wschr. 94, 1978 - 1982. 1969.

23. Cohnen G., D. Paar
Quantitative Serumproteinveränderungen nach Einfrieren und Auftauen.
Z. klin. Chemie und klin. Biochem. 7, 63 - 65. 1969.

24. Teisberg P.
The Conversion Rate of Human C 3 under different Storage Conditions.
Vox. Sang. 20, 230 - 238. 1971.

25. Klemperer M.R., S.P. Gotoff, C.A. Alper, A.S. Levin, F.S. Rosen
Estimation of the Serum Beta 1 C Globulin Concentration: its Relation to the Serum Hemolytic Complement Titer.
Pediatrics 35, 765 - 769. 1965.

26. Vorlaender K.-O.
Praxis der Immunologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 1976.

27. Huber, H., H. Braunsteiner
Funktion und Bildungszellen von Immunglobulinen.
Dtsch. med. Wschr. 97, 292 - 296. 1972.

28. Heide K., H.G. Schwick
Prophylaxe und Therapie mit Immunglobulinen.
Internist 15, 465 - 470. 1974.

29. Götz, H.
Einfache radiale Immundiffusion (RID), zur quantitativen Plasmaproteinbestimmung.
aus: Serumproteine von Englhardt A. und H. Lommel
Verlag Chemie, Weinheim 1974.

30. Cegla U.H.
Zur statistischen Verteilung von IgA, IgG und IgM bei 20 - 30-jährigen weiblichen und männlichen Normalpersonen.
Z. klin. Chemie und klin. Biochem. 12, 207 - 209. 1974.

31. Bier O.G., D. Götze, J. Mota, W. Dias da Silva
Experimentelle und klinische Immunologie.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1979.

32. Sell St.
Immunologie, Immunpathologie und Immunität.
Verlag Chemie, Weinheim, New York. 1977.

33. Resch K.
Das Immunsystem.
Internist 18, 233 - 247. 1977.

34. Hahn H.
Zelluläre antibakterielle Immunität
Dtsch. med. Wschr. 99, 651 - 656. 1974.

35. Franklin E.C.
Structure and Function of Immunglobulins
Acta Endocrinol. 78, Suppl. 194, 77 - 95. 1975.

36. Fahey J.L.
Present Status of Immunoglobulin Research.
Arch. Intern. Med. 135, 28 - 31. 1975.

37. Mondorf A.W., A. Schaffstein, M. Fischer
Die Bedeutung der Opsonisierung in der antimikrobiellen Abwehr und ihre therapeutischen Konsequenzen.
aus: klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie,Bd. 12
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg. 1976.

38. Morell A., F. Skvaril, S. Barandun
Biologische Eigenschaften der IgG Subklassen
aus: IgG Subklassen der menschlichen Immunglobuline.
S. Karger, Basel. 1975.

39. Augener W., H.M. Grey, N.R. Cooper, H.J. Müller-Eberhard
The Reaction of Monomeric and Aggregated Immunglobulins with C 1.
Immunochemistry 8, 1011 - 1020. 1971.

40. Gabl F., D. Pastner
Die immunologische Bedeutung von Immunglobulin A in Serum und Sekreten.
Wien. klin. Wschr. 85, 397 - 400. 1973.

41. Baenkler H.W.
Die klinische Bedeutung des Immunglobulins E.
Dtsch. med. Wschr. 99, 590 - 596. 1974.

42. Hadding U., D. Bitter-Suermann
Das Komplementsystem und seine Funktionen.
Dtsch. Ärzteblatt 13, 932 - 938. 1974.

43. Spath P., H. Huber
Zur klinischen Bedeutung des Komplementsystems.
Wien. klin. Wschr. 85, 445 - 449. 1973.

44. Rosenthal M., A. Steinmann
Lebensalter und Immunität.
Dtsch. med. Wschr. 103, 409 - 412. 1978.

45. Gsell O.
Neue Infektionen durch Bakterien mit niedriger Pathogenität.
Dtsch. med. Wschr. 97, 315 - 321. 1972.

46. Mc. Millan R., R. Longmire, R. Yelenaski
The Effect of Corticosteroids on Human IgG-Sythesis.
J. Immunol. 166, 1592 - 1594. 1976.

47. Schlaak M., W.L. Gross
Immundysfunktionen im Alter
Immunität und Infektion 5, 173 - 178. 1977.

48. Manz R.
Das Verhalten der Gammaglobuline bei septischen Patienten einer Intensivpflegestation.
Anaesthesist 24, 322 - 324. 1975.

49. Bessert J., J. State
Ernährungsgewohnheiten und Proteinstatus von chirurgischen Patienten in der präklinischen Phase.
Infusionstherapie 7, 78 - 81. 1977.

50. Alper Ch., K. Bloch, F. Rosen
Increased Susceptibility to Infection in a Patient with Type II Essential Hypercatabolism of C 3.
N. Engl. J. Med. 288, 501 - 505. 1973.

51. Dionigi R., A. Zonta, L. Dominioni, F. Gnes, A. Ballabio
The Effects of Total Parental Nutrition on Immunodepression Due to Malnutrition.
Ann. of Surgery 185, 467 - 474. 1977.

52. Dittrich A., K. Dittrich
Immunglobuline nach Operationen.
Die gelben Hefte XV, 118 - 121. 1975.

53. Alieff A.
Immunglobulinspiegel nach Operationen
Die gelben Hefte XIV, 62 - 64. 1974.

54. Zunft H.-J., H. Haenel
Zum Einfluß der Ernährung auf die Infektresistenz.
Die Nahrung 20, 543 - 565. 1976.

55. Schumacher K.
Sekundäre Defektimmunopathien.
Internist 18, 255 - 263. 1977.

56. Stöcker R., F.W. Gierhake
Bedeutung von Aminosäuren für die Immunabwehr.
aus: Grundlagen und neue Aspekte der parenteralen und Sondenernährung, 294 - 297.
Georg Thieme Verlag 1978.

57. Fuller J.M., J.W. Keyser
Serum Immunglobulins after Surgical Operation.
Clin. Chem. 21, 667 - 671. 1975.

58. Cohnen G.
Changes in Immunoglobulin Levels after Surgical Trauma.
J. Trauma 12, 249 - 253. 1972.

59. Kult J., E. Treutlein, G.-P. Dragoun, A. Heidland
Bedeutung der postoperativen parenteralen Ernährung - gemessen an nieder- und hochmolekularen Plasmaproteinen.
Infusionsther. 2, 313 - 318. 1975.

60. Duswald, K.H., K. Müller, J. Seifert, J. Ring
Wirksamkeit von i.v. Gammaglobulin gegen bakterielle Infektionen chirurgischer Patienten.
Münch. med. Wschr. 22, 832 - 836. 1980.

61. Gierhake F.W., R. Johannsen, R. Stöcker, L. Rickmeyer, K.P. Ebert, W. Meyer-Höpfel, J. Meyer-Höpfel
Immunsuppressive Wirkungen bei Operationen und Möglichkeiten ihrer Begrenzung.
Immunität und Infektion 3, 116 - 124. 1975.

62. Saba T.M.
Opsoning Depletion after Surgery.
Nature 228, 781 - 783. 1970.

63. Gierhake F.W., S. Klapp, J. Ruscher, H. Schild
Elimination of Suppressive Effects of Operations on the Immun System in the Prevention of Postoperative Infection.
International College of Surgeons, Athen, 1976.

64. Dreischulte B., K.H. Mayer
Die homologe Antikörper-Therapie bei chirurgischen Patienten.
Med. Welt 22, 1320 - 1322. 1971.

65. Kalden J.R.
Therapie und Prophylaxe mit menschlichen Immunglobulinen.
KHA 8, 451 - 455. 1974.

66. Sadat - Khonsari
Der aktuelle Fall - Einsatz von Gamma - Venin bei postoperativen Komplikationen.
Die gelben Hefte XVI, 87 - 88. 1968.

67. Schade G.
Einsatz von Gamma - Venin bei Bronchopneumonien.
Die gelben Hefte XV, 79 - 81. 1975.

68. Hitzig W.H.
Therapie mit Immunglobulinen.
Mschr. Kinderheilk. 115, 356 - 364. 1967.

69. Tata P.S., E. Werner
Über die passive Schutzwirkung von peptisch abgebauten und chemisch stabilisierten Immunglobulinen bei septisch verlaufenden Infektionen.
Mschr. f. Kinderheilk. 122, 502 - 503. 1974.

70. Tunn U., P. Brandstätter
Einsatz von Gamma - Venin bei obstruktiver Pyelonephritis.
Die gelben Hefte XV, 122 - 124. 1975.

Lebenslauf

Name:	Wolfgang Alfred Müller
geb. am:	18.02.1952
Beruf:	Arzt
Familienstand:	verheiratet
Schulen:	Herbst 1958-1963 Volksschule in Westheim
	Herbst 1963-1972 Röntgengymnasium in Würzburg
Abitur:	23.06.1972
Studium:	Wintersemester 1972/73 - WS 1978/79 an der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg
Approbation:	23.05.1979
Grundwehrdienst:	1.10.1979 bis 31.12.1980 als Stabsarzt in Celle.
Beschäftigung:	Seit 1.02.1981 Assistenzarzt am Städtischen Krankenhaus in Glückstadt.

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80